

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07330725 A**

(43) Date of publication of application: **19.12.95**

(51) Int. Cl.

C07D209/08
// A61K 31/40

(21) Application number: **06143903**

(22) Date of filing: **01.06.94**

(71) Applicant: **KISSEI PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor:
KITAZAWA MAKIO
SAKA MASAOKI
OKAZAKI KOSUKE
OZAWA MOTOHIRO
YAZAKI TOSHIKAZU
YAMAGISHI RYOICHI

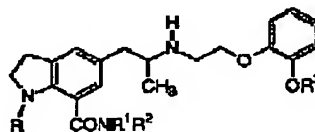
(54) **INDOLINE DERIVATIVE**

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a new indoline derivative, having selective suppressing actions on urethral smooth muscle contraction, hardly affecting the blood pressure without causing strong hypotensive actions and orthostatic hypotension and useful as a therapeutic agent for dysuria.

CONSTITUTION: A compound of the formula [R is an aliphatic acyl, a hydroxyalkyl or an aliphatic acyloxyalkyl which may have a substituent group (a halogen, OH, an alkoxy, aryl, etc.) and optionally an unsaturated bond or a lower alkyl having a substituent group (an alkoxy, carboxy, carbamoyl, CN, etc.) or an aromatic acyl, furoyl or pyridylcarbonyl which may have a halogen as a substituent group; either of R¹ and R² is an alkyl which may have carboxy and the other is H or an alkyl or both together form an alicyclic nitrogen-containing heterocyclic ring; R³ is an alkyl which may have a substituent group], e.g. N-methyl-1-propionyl-[2%-[2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethylamino]propyl-7-indolinecarboxamide.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-330725

(43) 公開日 平成7年(1995)12月19日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/08		8217-4C		
// A 6 1 K 31/40	A C X			

審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願平6-143903

(22) 出願日 平成6年(1994)6月1日

(71) 出願人 000104560

キッセイ薬品工業株式会社

長野県松本市芳野19番48号

(72) 発明者 北澤 牧雄

長野県松本市寿北2丁目2番6号

(72) 発明者 阪 正昭

長野県塩尻市大字広丘高出1486-677 パ

ルデンス桔梗A-1

(72) 発明者 岡崎 浩輔

長野県南安曇郡穂高町大字柏原1822番地1

サンビレッジ西穂高D-201

最終頁に続く

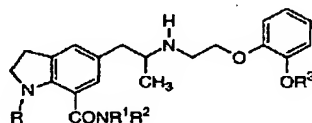
(54) 【発明の名称】 インドリン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 選択的な尿道筋収縮抑制作用を有し、血圧に対する影響の少ない排尿困難治療剤として有用な新規なインドリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩を提供する。

【構成】

【化1】



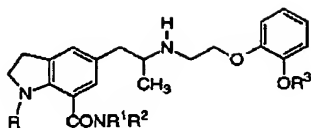
トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -7-インドリンカルボキサミドとプロピオニルクロリドとを反応させた後、常法に従い脱Boc化を行うこと等によって製する。

(Rは脂肪族アシル基、アルキル基、芳香族アシル基、フロイル基又はピリジルカルボニル基であり、R¹およびR²はどちらか一方がアルキル基、他方が水素、アルキル基、R³はアルキル基) のインドリン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。例えばN-メチル -1-プロピオニル -5- [2- [2- (2- (2, 2, 2- トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -7-インドリンカルボキサミドであり、N-メチル -5- [2- [2- (2- (2, 2, 2-

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

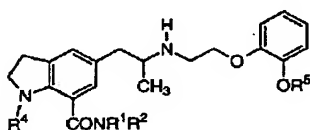
【化1】



(式中のRは置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基またはアリール基を有していてもよく不飽和結合を有することもある脂肪族アシル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシルオキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール置換低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基またはシアノ基を有する低級アルキル基、置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい芳香族アシル基、フロイル基またはピリジルカルボニル基であり、R¹およびR²はどちらか一方が置換基としてカルボキシ基を有していてもよい低級アルキル基であり、他方は水素原子または低級アルキル基であるか、両者が結合して隣接する窒素原子と共に脂環式含窒素複素環を形成し、R³は置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子またはアリール基を有していてもよい低級アルキル基である)で表されるインドリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 一般式

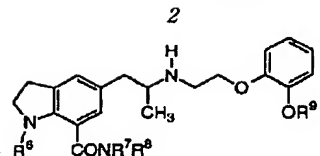
【化2】



(式中のR⁴は脂肪族アシル基、ヒドロキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基を有する低級アルキル基であり、R¹及びR²はどちらか一方が置換基としてカルボキシ基を有していてもよい低級アルキル基であり、他方は水素原子または低級アルキル基であるか、両者が結合して隣接する窒素原子と共に脂環式含窒素複素環を形成し、R⁵は置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル基である)で表される請求項1記載のインドリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 一般式

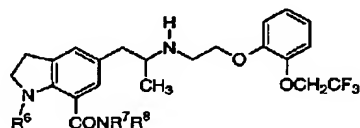
【化3】



(式中のR⁵はアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、エトキシカルボニルメチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、3-エトキシカルボニルプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基または3-メトキシプロピル基であり、R⁷およびR⁸はどちらか一方がメチル基、エチル基、イソプロピル基またはカルボキシメチル基であり、他方が水素原子であるか、両方ともメチル基であり、R⁹は2, 2, 2-トリフルオロエチル基、エチル基、イソプロピル基またはブチル基である)で表される請求項2記載のインドリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 一般式

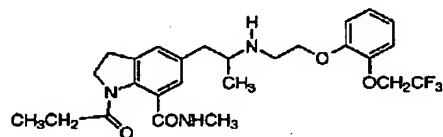
【化4】



(式中のR⁶はアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、エトキシカルボニルメチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、3-エトキシカルボニルプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基または3-メトキシプロピル基であり、R⁷およびR⁸はどちらか一方がメチル基、エチル基、イソプロピル基またはカルボキシメチル基であり、他方が水素原子であるか、両方ともメチル基である)で表される請求項3記載のインドリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項5】 式

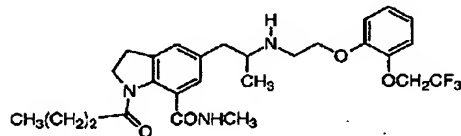
【化5】



で表される請求項4記載のインドリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項6】 式

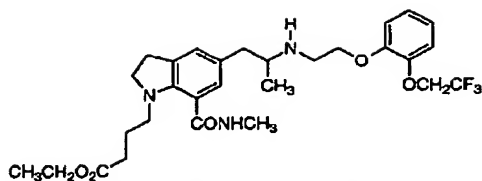
【化6】



で表される請求項4記載のインドリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

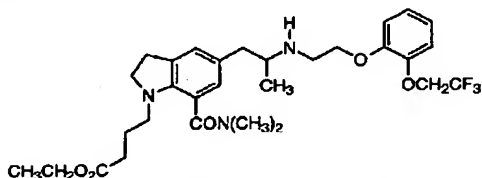
3

【請求項7】 式
【化7】



で表される請求項4記載のインドリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項8】 式
【化8】



で表される請求項4記載のインドリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

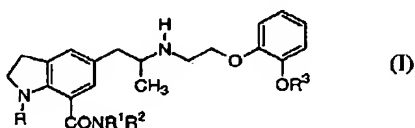
【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は医薬品として有用なインドリン誘導体に関するものである。

【0002】 さらに詳しく述べれば、本発明は選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、強い血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することなく尿道内圧を低下させ、排尿困難治療剤として有用な、一般式

【0003】

【化9】



【0004】 (式中のRは置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基またはアリール基を有していてもよく不飽和結合を有することもある脂肪族アシル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシルオキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール置換低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基またはシアノ基を有する低級アルキル基、置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい芳香族アシル基、フロイル基またはピリジルカルボニル基であり、R¹ およびR² はどちらか一方が置換基としてカルボキシ基を有していてもよい低級アルキル基であり、他方は水素原子または低級アルキル基であるか、両

4

者が結合して隣接する窒素原子と共に脂環式含窒素複素環を形成し、R³は置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子またはアリール基を有していてもよい低級アルキル基である)で表されるインドリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

【0005】

【従来の技術】 本発明の前記一般式(I)で表されるインドリン誘導体は文献未記載の新規な化合物であり、このような化合物が尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、尿道内圧低下作用を示すことは全く報告されていない。また、尿道内圧低下作用を有する排尿困難治療剤として塩酸プラゾシン(塩酸1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(2-フロイル)ピペラジン)が市販されているが、塩酸プラゾシンは同時に血圧低下作用も有するため、例えば、起立性低血圧等を惹起するという副作用が報告されており、患者、特に老人には慎重な服用が要求される等の使用上の問題点が指摘されている。

20

【0006】 このように、尿道内圧低下作用を主薬効とする排尿困難治療剤は、副作用として強い血圧低下作用を示すため、選択的に尿道平滑筋の収縮を抑制し、強い血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することのない新しいタイプの排尿困難治療剤の開発が強く囑望されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、血圧に対して影響が少なく、強い血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することのない排尿困難治療剤として有用である新規なインドリン誘導体を提供することである。

30

【0008】

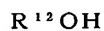
【課題を解決するための手段】 本発明者らは選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し排尿困難治療剤として有用な化合物を見出すべく鋭意研究した結果、前記一般式(I)で表されるある種のインドリン誘導体が、強力な尿道内圧低下作用を発揮し、さらにまた、血圧低下作用が緩和であるという知見を得、本発明を成すに至った。

【0009】 ここで、本発明の一般式(I)で表される化合物について低級アルキルとは炭素数1~6の直鎖状および分枝状のアルキルを、ヒドロキシアルキルとは水酸基を有し、但し、該水酸基はα位以外の位置に存する、炭素数2~6の直鎖状および分枝状のアルキルを、低級アルコキシとは炭素数1~6の直鎖状および分枝状のアルコキシを、シクロアルキルとは5~7員環の環状アルキルをそれぞれいう。また、アリールとはフェニル、ナフチル等の芳香族炭化水素を、芳香族アシルとは上述と同じ意味を有するアリールを有するカルボン酸のアシルを、不飽和結合を有することもある脂肪族アシルとは炭素数2~7からなる直鎖状および分枝状のアルキルカルボン酸または炭素数3~7からなる直鎖状および

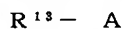
50

分枝状のアルケニルカルボン酸のアシルを、脂肪族アシルオキシアルキルとは上記脂肪族アシル基で置換された水酸基を有し、但し、該脂肪族アシルオキシ基は α 位以外の位置に存する、炭素数4~13のアルキルカルボニルオキシアルキルをそれぞれいう。さらに、脂環式含窒素複素環とは、ピロリジニル、ピペリジニル等の5乃至6員環状の脂環式含窒素複素環を、フロイルとは、2-フロイル、3-フロイルを、ピリジルカルボニルとは、2-ピリジルカルボニル、3-ピリジルカルボニルおよび4-ピリジルカルボニルを、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等をそれぞれいう。

【0010】本発明の一般式(I)で表されるインドリン誘導体は新規な化合物であり、以下のようにして製造することができる。すなわち、本発明の一般式(I)で表される化合物は、一般式



【0014】(式中の R^{12} は置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子、保護基で保護された水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基またはアリール基を有していてもよく不飽和結合を有することもある脂肪族アシル基、置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい芳香族アシル基、フロイル基またはピリジルカルボニル※



【0016】(式中の R^{13} は保護基で保護されたヒドロキシアルキル基、脂肪族アシルオキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール置換低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基またはシアノ基を有する低級アルキル基であり、Aはハロゲン原子、4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基である)で表される化合物とを反応させ、必要に応じて、常法に従い、水酸基の保護基を除去するか、常法に従い加水分解し、さらに必要に応じてO-アシル化した後、トリフルオロ酢酸、濃塩酸等の試薬により得られた化合物を処理し、Boc基またはBoc基およびtert-ブチル基の両者を除去することなどにより製造することができる。

【0017】上記製造方法において、カルボン酸の反応性官能的誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等を挙げることができる。

【0018】本発明の一般式(I)で表される化合物のうち、一般式

【0019】

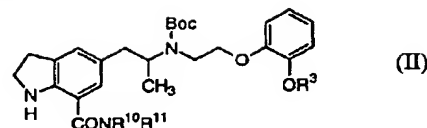
【化11】



【0024】(式中の R^{10} および R^{11} は前記と同じ意味

*【0011】

【化10】



(II)

【0012】(式中の R^{10} および R^{11} はどちらか一方が置換基としてtert-ブトキシカルボニル基を有していてもよい低級アルキル基であり、他方は水素原子または低級アルキル基であるか、両者が結合して隣接する窒素原子と共に脂環式含窒素複素環を形成し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基であり、 R^3 は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物と、一般式

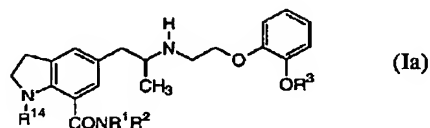
【0013】

(III)

※基である)で表されるカルボン酸またはそれらの反応性官能的誘導体とを、必要に応じ、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、オキシ塩化リンまたは三塩化リン等の縮合剤の存在下反応させるか、または、一般式

【0015】

(IV)

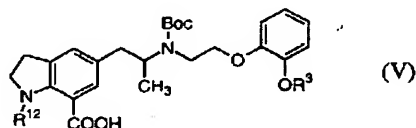


(Ia)

【0020】(式中の R^{14} は置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基またはアリール基を有していてもよく不飽和結合を有することもある脂肪族アシル基、置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい芳香族アシル基、フロイル基またはピリジルカルボニル基であり、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物は、一般式、

【0021】

【化12】



(V)

【0022】(式中の R^3 、 R^{12} およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物と、一般式

【0023】

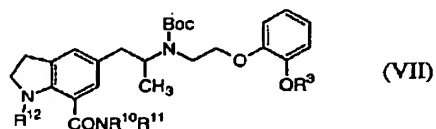
(VI)

をもつ)で表されるアミノ化合物またはその塩とを、必

7

要に応じ、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、オキシ塩化リンまたは三塩化リン等の縮合剤の存在下反応させ、一般式【0025】

【化13】

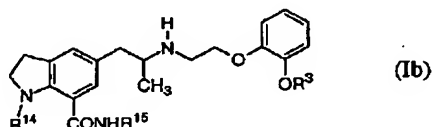


【0026】(式中のR³、R¹⁰、R¹¹、R¹²およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、必要に応じて、常法に従い、水酸基の保護基を除去するか、常法に従い加水分解した後、トリフルオロ酢酸、濃塩酸等の試薬により得られた化合物を処理し、Boc基またはBoc基およびtert-ブチル基の両者を除去することなどにより製造することができる。

【0027】本発明の一般式(1)で表される化合物のうち、一般式

【0028】

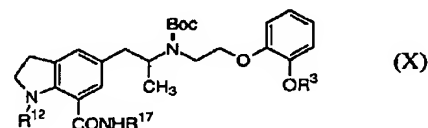
【化14】

R¹⁷-X

【0033】(式中のR¹⁷は置換基としてtert-ブトキシカルボニル基を有していてもよい低級アルキル基であり、Xは臭素原子または碘素原子である)で表される化合物とを、塩基の存在下に反応させた後、例えば、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウムメタノール溶液(40%)のような塩基と処理し、一般式、

【0034】

【化16】



【0035】(式中のR³、R¹²、R¹⁷およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、必要に応じて、常法に従い、水酸基の保護基を除去するか、常法に従い加水分解した後、トリフルオロ酢酸、濃塩酸等の試薬により得られた化合物を処理し、Boc基またはBoc基およびtert-ブチル基の両者を除去することなどにより製造することができる。

【0036】上記製造方法において用いられる前記一般式(1I)で表される化合物は、前記一般式(VII)で表される化合物または前記一般式(X)で表される化

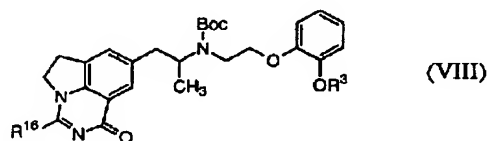
8

*【0029】(式中のR¹⁶は置換基としてカルボキシ基を有していてもよい低級アルキル基であり、R³およびR¹⁴は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物は、一般式、

【0030】

【化15】

10



【0031】(式中のR¹⁶は置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子、保護基で保護された水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基またはアリール基を有していてもよく不飽和結合を有することもある低級アルキル基、置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよいアリール基、フリル基またはピリジル基であり、R³およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物と、一般式、

【0032】

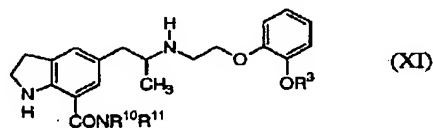
(IX)

化合物を、常法に従い、苛性ソーダ等で処理し脱アシル化することにより製造することができる。

【0037】また、上記製造方法において用いられる前記一般式(1I)で表される化合物は、一般式

【0038】

【化17】

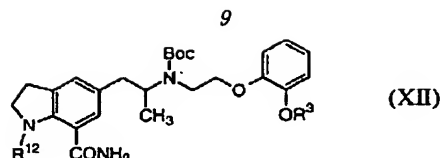


【0039】(式中のR³、R¹⁰およびR¹¹は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、常法に従い、Boc化試薬を用いて、Boc化することにより製造することができる。

【0040】上記製造方法において用いられる前記一般式(V)で表される化合物は、一般式

【0041】

【化18】



【0042】(式中のR³、R¹² およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、常法に従い、亜硝酸イソアミルで処理することにより製造することができる。

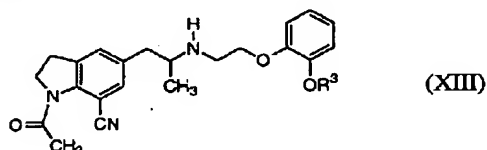
【0043】上記製造方法において用いられる前記一般式(VIII)で表される化合物は、前記一般式(XII)で表される化合物を、常法に従い、炭酸カリウム の存在下で反応させ、環化させることにより製造することができる。

【0044】上記製造方法において用いられる前記一般式(XI)で表される化合物は、前記一般式(XII)で表される化合物を、常法に従い、濃塩酸で処理し、続いて前記一般式(VI)で表されるアミノ化合物またはその塩とを、必要に応じ、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、オキシ塩化リンまたは三塩化リン等の縮合剤の存在下反応させることにより製造することができる。

【0045】上記製造方法において用いられる前記一般式(XII)で表される化合物は、一般式

【0046】

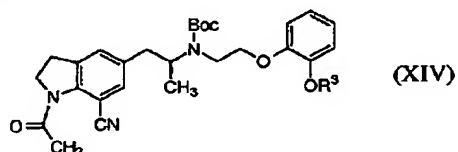
【化19】



【0047】(式中のR³は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、常法に従い、Boc化試薬を用いてBoc化することにより得られる、一般式

【0048】

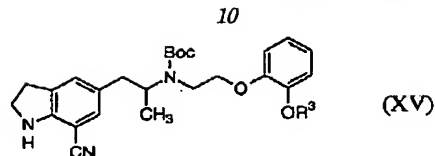
【化20】



【0049】(式中のR³およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、常法に従い、苛性ソーダ等で処理し脱アセチル化して、一般式

【0050】

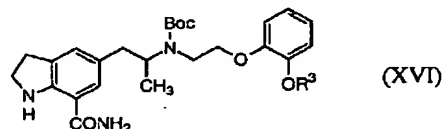
【化21】



【0051】(式中のR³およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得、次いで、苛性ソーダ存在下、過酸化水素で処理し、一般式

【0052】

【化22】

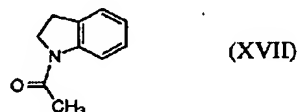


【0053】(式中のR³およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物とした後、前記一般式(III)で表されるカルボン酸またはそれらの反応性官能的誘導体と、必要に応じ、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、オキシ塩化リンまたは三塩化リン等の縮合剤の存在下反応させることにより製造することができる。

【0054】上記製造方法において用いられる前記一般式(XII)で表される化合物は、式

【0055】

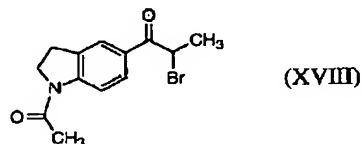
【化23】



【0056】で表される化合物と2-プロモプロピオン酸ハライドとをルイス酸の存在下反応させるか同様の条件下プロピオン酸ハライドと反応させた後、例えば、三臭化水素酸ピロリドン等のプロム化剤を用いてプロム化することにより、式

【0057】

【化24】



【0058】で表される化合物を得、フタルイミドカリウムと反応させ、式

【0059】

【化25】



【化 2 6】



【化 2 7】



【化28】



【化 2 9】



【化30】



【0072】上記製造方法において用いられる前記一般式(XXIV)の化合物は、市販品または相当するメチルエーテル誘導体を例えば、三臭化ホウ素等により分解することにより得られる、一般式

【化 3 1】



【化3 2】



【0077】本発明の前記一般式(Ⅰ)で表される化合物は、北田真一郎らの試験(J. Smooth Muscle Res., 27(4), 254 (1991))に準拠した方法で実施した、ラットを用いたin vivoの試験において、概ね0.6~80 μg/kgの用量でフェニレフリン(30 μg/kg)による尿道の収縮から生じる尿道内圧の上昇を50%阻害する活性を示した。例えば、(R)-4-[7-(N-メチルカルバモイル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-1-イル]酪酸エチルは0.62 μg/kgで、(R)-4-[7-(N, N-ジメチルカルバモイル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-1-イル]酪酸エチルは1.7 μg/kgで、(R)-N-メチル-1-プロピオニル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミドは1.4 μg/kgで、(R)-1-ブチル

13

-N-メチル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミドは2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でそれぞれ50%阻害活性を示した。同様に、現在排尿困難症の治療に使用されている塩酸プラゾシンについて試験を行った結果、4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で同様の効果が確認された。

【0078】被検化合物を大腿静脈から静脈内投与したラットにおける通常行われる *in vivo*での血圧測定試験において、塩酸プラゾシンが2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度で10%血圧降下作用を示したのに対し、本発明の化合物は約10~150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で10%血圧降下作用を示した。例えば、(R)-4-[7-(N-メチルカルバモイル)-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-1-イル]酪酸エチルは19 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度で、(R)-4-[7-(N, N-ジメチルカルバモイル)-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-1-イル]酪酸エチルは37 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度で、(R)-N-メチル-1-プロピオニル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミドは27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度で、(R)-1-ブチリル-N-メチル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミドは24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度でそれぞれ同様の作用を示した。このように、本発明の化合物は、強力な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、一般的に尿道内圧を低下させる作用に比して、血圧降下に及ぼす影響が軽微であり、尿道平滑筋収縮抑制作用を発現する投与量での血圧低下作用は極めて緩和である。例えば、塩酸プラゾシンと比較した場合、尿道平滑筋に対する作用は血管に対して数倍以上の良好な選択性を示し、中には10倍ないし30倍以上の卓越した選択性を示す化合物もあり、強力な血圧低下または起立性低血圧を惹起することのない排尿困難治療剤として非常に有用な化合物である。

【0079】本発明の前記一般式(I)で表される化合物は少なくとも1個の不斉炭素有しており、それぞれの不斉炭素において(R)配置および(S)配置の2つの立体配置が存在するが、本発明においてはいずれの配置の化合物を使用してもよく、またそれらの混合物を使用してもよい。

【0080】本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、相当する光学活性体は、出発原料として光学活性体を用いて反応させるか、製造工程の途中で適宜常法に従い光学分割し、その後得られた光学活性体を用いて同様に反応させるか、または最終工程で相当するラセミ体を常法に従い光学分割することにより製造す

14

ることができる。例えば、前記一般式(XIII)で表される化合物を常法に従い、例えば、(-)または(+)-マンデル酸等を用いて光学分割することにより、その光学活性体を分離し、以後得られた光学活性体を用いて同様に反応させることにより、本発明の前記一般式(I)で表される化合物の光学活性体を製造することができる。

【0081】本発明の前記一般式(I)で表される化合物のうち、不飽和結合を有するものには、EおよびZの幾何学異性が存在するが、本発明においてはいずれを使用してもよい。

【0082】本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、尿道内圧低下作用に比して血圧低下作用が緩和である、すなわち、尿道平滑筋に対する選択性の高い化合物が好ましい。

【0083】本発明の化合物の有する置換基として、置換基Rにおいては脂肪族アシル基、ヒドロキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基または低級アルコキシカルボニル基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、置換基R³においてはエチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等の1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい炭素数2~4のアルキル基が好ましく、具体的には、1-ブチリル-N-メチル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミド、1-アセチル-N-メチル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミド、N-メチル-1-プロピオニル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミド、N-メチル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-1-バレリル-7-インドリンカルボキサミド、1-ヘキサノイル-N-メチル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミド、1-ブチリル-N, N-ジメチル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミド、N, N-ジメチル-1-プロピオニル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミド、1-アセチル-N, N-ジメチル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミド、1-ブチリル-N-イソプロピル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フ

15

エノキシ] エチルアミノ] プロピル] -7-インドリン
カルボキサミド、〔7-(N-メチルカルバモイル)-
5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエ
トキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インド
リン-1-イル] 酢酸エチル、4-(7-(N-メチル
カルバモイル)-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ]
プロピル] インドリン-1-イル] 酢酸エチル、1-ブ
チリル-N-エチル-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルア
ミノ] プロピル] -7-インドリンカルボキサミド、1
-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-5-(2-
-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)
フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -7-インドリ
ンカルボキサミド、4-(7-(N, N-ジメチルカル
バモイル)-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリ
フルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロ
ピル] インドリン-1-イル] 酢酸エチル、1-(3-
ヒドロキシプロピル)-N, N-ジメチル-5-(2-
-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フ
ェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -7-インドリ
ンカルボキサミド、1-(3-メトキシプロピル)-N-
メチル-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピ
ル] -7-インドリンカルボキサミド、〔〔1-ブチリ
ル-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] イ
ンドリン-7-イル] カルボニルアミノ] 酢酸、1-ブ
チリル-5-(2-(2-(2-(2-イソプロポキシフェ
ノキシ] エチルアミノ] プロピル] -N-メチル-7-イ
ンドリンカルボキサミド、4-(5-(2-(2-(2-
イソプロポキシフェノキシ] エチルアミノ] プロピ
ル] -7-(N-メチルカルバモイル) インドリン-1-
イル] 酢酸エチル、1-(3-ヒドロキシプロピル)-
5-(2-(2-(2-(2-イソプロポキシフェノキシ]
エチルアミノ] プロピル] -N-メチル-7-インドリ
ンカルボキサミド、4-(5-(2-(2-(2-エト
キシフェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -7-(N-
メチルカルバモイル) インドリン-1-イル] 酢酸エ
チル、5-(2-(2-(2-(2-エトキシフェノキシ] エ
チルアミノ] プロピル] -1-(3-ヒドロキシプロピ
ル]-N-メチル-7-インドリンカルボキサミド、4-
-(5-(2-(2-(2-(2-ブトキシフェノキシ] エチ
ルアミノ] プロピル] -7-(N-メチルカルバモイ
ル) インドリン-1-イル] 酢酸エチル、5-(2-
-(2-(2-(2-ブトキシフェノキシ] エチルアミノ] プロ
ピル] -1-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-
7-インドリンカルボキサミド、1-(1-ブチリル-
〔5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] イ

16

ンドリン-7-イル] カルボニル] ピロリジン等を挙げ
ることができる。

【0084】さらに、置換基Rがアセチル基、プロピ
オニル基、ブチリル基、エトキシカルボニルメチル基、2-
エトキシカルボニルエチル基、3-エトキシカルボ
ニルプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、3-メト
キシプロピル基である化合物が好ましく、置換基R¹、R²は
どちらか一方がメチル基、エチル基、イソプロピル基ま
たはカルボキシメチル基であり、他方が水素原子である
か、両方がメチル基である化合物が好ましく、置換基R³
は2, 2, 2-トリフルオロエチル基、イソプロピル
基、エチル基、ブチル基である化合物が好ましく、特に
2, 2, 2-トリフルオロエチル基である化合物が好ま
しい。そのような化合物としては、例えば、1-ブチリ
ル-N-メチル-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ]
プロピル] -7-インドリンカルボキサミド、1-アセ
チル-N-メチル-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミ
ノ] プロピル] -7-インドリンカルボキサミド、N-
メチル-1-プロピオニル-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エ
チルアミノ] プロピル] -7-インドリンカルボキサミ
ド、1-アセチル-N, N-ジメチル-5-(2-(2-
-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェ
ノキシ] エチルアミノ] プロピル] -7-インドリンカル
ボキサミド、1-ブチリル-N-イソプロピル-5-
〔2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキ
シ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -7-イ
ンドリンカルボキサミド、〔7-(N-メチルカルバモイ
ル)-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル]
インドリン-1-イル] 酢酸エチル、4-(7-(N-
メチルカルバモイル)-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルア
ミノ] プロピル] インドリン-1-イル] 酢酸エチル、
1-ブチリル-N-エチル-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エ
チルアミノ] プロピル] -7-インドリンカルボキサミ
ド、1-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-5-
〔2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエト
キシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -7-イ
ンドリンカルボキサミド、4-(7-(N, N-ジメチ
ルカルバモイル)-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミ
ノ] プロピル] インドリン-1-イル] 酢酸エチル、1-
-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-5-(2-
〔2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フ
ェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -7-インドリ
ンカルボキサミド、〔〔1-ブチリル-5-(2-(2-

〔2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ) プロピル) インドリン-7-イル) カルボニルアミノ) 酢酸、1-ブチル-5-〔2- (2- (2-イソプロポキシフェノキシ) エチルアミノ) プロピル) -N-メチル-7-インドリンカルボキサミド、4-〔5-〔2-〔2- (2-イソプロポキシフェノキシ) エチルアミノ) プロピル) -7- (N-メチルカルバモイル) インドリン-1-イル) 酪酸エチル、1- (3-ヒドロキシプロピル) -5-〔2-〔2- (2-イソプロポキシフェノキシ) エチルアミノ) プロピル) -N-メチル-7-インドリンカルボキサミド、4-〔5-〔2-〔2- (2-エトキシフェノキシ) エチルアミノ) プロピル) -7- (N-メチルカルバモイル) インドリン-1-イル) 酪酸エチル等を挙げることができる、特にN-メチル-1-プロピオニル-5-〔2-〔2-〔2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ) プロピル) -7-インドリンカルボキサミド、1-ブチル-N-メチル-5-〔2-〔2-〔2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ) プロピル) -7-インドリンカルボキサミド、4-〔7- (N-メチルカルバモイル) -5-〔2-〔2-〔2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ) プロピル) インドリン-1-イル) 酪酸エチル、4-〔7- (N, N-ジメチルカルバモイル) -5-〔2-〔2-〔2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ) プロピル) インドリン-1-イル) 酪酸エチル等を挙げることができる。

【0085】本発明の前記一般式(I)で表されるインドリン誘導体は、常法に従い、薬理学的に許容される塩とすることができる。また、本発明の化合物のうち塩基性窒素原子を2個有する化合物はモノないしジ酸付加塩とすることができ、本発明においてはいずれを使用してよい。

【0086】薬理学的に許容される塩としては、例えば、カルボキシ基を有する化合物はナトリウム、カリウム、カルシウム等のような無機塩基との塩、モルホリン、ピペリジンなどの有機アミンとの塩に変換することもできる。また、本発明の化合物のうち、置換基Rが置換または無置換のアシル基またはフロイル基である化合物である場合は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、2, 4-ジメチルベンゼンスルホン酸、2, 5-ジメチルベンゼンスルホン酸、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸、(+)-カンファースルホン酸、(-)-カンファースルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1-プタンスルホン酸、フマル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等とのモノ酸付加塩に変換することができる。さらに、本発明の化合物のう

ち、置換基Rが置換アルキル基またはピリジルカルボニル基である化合物は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2, 4-ジメチルベンゼンスルホン酸、2, 5-ジメチルベンゼンスルホン酸、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸、(+)-カンファースルホン酸、

(-)-カンファースルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1-プタンスルホン酸等とのモノまたはジ酸付加塩、または酢酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等とのモノ酸付加塩に変換することができる。これらの薬理学的に許容される塩もフリー体と同様に選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、強力な血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することのない排尿困難治療剤として有用である。

【0087】本発明の前記一般式(I)で表されるインドリン誘導体およびその塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により調製することができる。

【0088】その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合などによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.5~500 mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.05~100 mgの範囲内で投与される。

【0089】

【実施例】本発明の内容を以下の参考例および実施例でさらに詳細に説明する。なお、各参考例および実施例中の化合物の融点はすべて未補正である。

【0090】参考例 1

1-アセチル-5- (2-アミノプロピル) -7-インドリンカルボニトリル

1, 2-ジクロロエタン 500mlに塩化アルミニウム 200 gを懸濁した液に、0℃攪拌下2-プロモプロピオニルプロミド 140.3 gを加えた後、30分攪拌した。この反応液に0℃攪拌下1-アセチルインドリン 80 gを1, 2-ジクロロエタン 500mlに溶かした溶液を1時間かけて滴下後、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水 2000 mlに注ぎ、30分攪拌後有機層を分取した。水層を塩化メチレン 500mlで2回抽出後、先の有機層と合わせ2N塩酸 500mlで2回、水 500mlで2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 500mlで2回、水 500mlで1回順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留結晶に酢酸エチル250mlを加え結晶を細かくしたのち、ヘキサン 250mlを加え、ろ取後乾燥し、融点140~142℃の1-アセチル-5- (2-プロモプロピオニル) インドリン131.7 gを得た。

【0091】IR (KBr): $\nu_{C=O}$ 1675, 1660 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

19

δ : 1.89(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.27(3H, s), 3.26(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 4.14(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 5.27(1H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 7.87(1H, s), 7.89(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

【0092】N, N-ジメチルホルムアミド 1700 ml に 1-アセチル-5-(2-プロモプロピオニル) インドリン 260 g 及びフタルイミドカリウム 163g を加え、攪拌下 100℃ で 40 分間反応させた。反応液を水 5000ml に注ぎ、析出する白色結晶をろ取し、水 1000 ml で洗ったのち乾燥し、融点 207~210℃ の 1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピオニル) インドリン 273.6 g を得た。

【0093】IR (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1708, 1666 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 1.71(3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.21(3H, s), 3.15-3.25(2H, m), 4.07(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 5.61(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.65-7.70(2H, m), 7.75-7.85(2H, m), 8.13(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

【0094】トリフルオロ酢酸 818 g に 1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピオニル) インドリン 260 g を溶かした溶液に、氷冷攪拌下 トリエチルシラン 192 g を加えた。この混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮したのち、残留物を氷水 1500 ml 中に攪拌下注ぎ、更に酢酸エチル 250 ml を加えた。更にヘキサン 1000 ml を加えると白濁し始めたのち結晶が析出した。この混合物を 20 分間攪拌後、結晶をろ取し、ヘキサン 500ml で洗ったのち減圧乾燥し、融点 204~207℃ の 1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル) インドリン 229.7g を得た。

【0095】IR (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1708, 1659 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 1.51(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.17(3H, s), 2.90-3.20(3H, m), 3.29(1H, dd, $J=13.8, 9.4\text{Hz}$), 3.99(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 4.50-4.70(1H, m), 6.96(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.02(1H, s), 7.60-7.85(4H, m), 8.00(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)

【0096】N, N-ジメチルホルムアミド 3100ml に 1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル) インドリン 218 g を懸濁したのち、N-プロムスクシンイミド 145.0g を加え攪拌下に 50℃ で 1 時間反応させた。反応液に攪拌下 亜硫酸ナトリウム 7 水和物 55.5g の水 560ml 溶液を加えた。この混合物を氷水 4000ml に攪拌下 ゆっくり注ぎ、析出した白色結晶をろ取後、水 1000ml で 2 回洗ったのち、減圧乾燥し、融点 178~182℃ の 1-アセチル-7-プロモ-5-(2-フタルイミドプロピル) インドリン 228.7 g を得た。

【0097】IR (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1701, 1673 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 1.51(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.23(3H, s), 2.90-3.00(2H, m), 3.05(1H, dd, $J=13.9, 7.1\text{Hz}$), 3.26(1H, dd, $J=$

20

13.9, 8.9Hz), 4.10(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.55-4.65(1H, m), 7.04(1H, s), 7.21(1H, s), 7.65-7.85(4H, m)

【0098】N, N-ジメチルホルムアミド 1200ml に 1-アセチル-7-プロモ-5-(2-フタルイミドプロピル) インドリン 215g を懸濁した後、シアン化銅 49.6g を加え攪拌下に 70℃ で 40 分間反応させた。反応液を 28% 水酸化アンモニウム 177g、29% 塩化アンモニウム水溶液 8800ml 及び塩化メチレン 2000ml の混液に攪拌下に注ぎ、4 時間激しく攪拌後、不溶物をろ去し有機層を分取した。得られた有機層を飽和食塩水 500ml で洗ったのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留結晶に酢酸エチル 300ml を加え攪拌した後、ヘキサン 250ml を加え結晶をろ取後、メタノール 300ml で洗い減圧下に乾燥し、融点 207~209℃ の 1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル)-7-インドリンカルボニトリル 127.8 g を得た。

【0099】IR (KBr): ν_{CN} 2228 cm^{-1}

$\nu_{\text{C=O}}$ 1707, 1673 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 1.52(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27(3H, s), 3.00-3.15(3H, m), 3.35(1H, dd, $J=13.9, 9.4\text{Hz}$), 4.09(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 4.50-4.70(1H, m), 7.27(1H, s), 7.28(1H, s), 7.65-7.85(4H, m)

【0100】メタノール 630ml に 1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル)-7-インドリンカルボニトリル 50.0g を懸濁したのち、ヒドラジン 1 水和物 20.1g を加えた。この混合物を攪拌下 3 時間加熱還流し、冷却後イソプロパノール 500ml を加え析出結晶をセライトを用いてろ去した。結晶をイソプロパノール 500ml で 2 回洗い、ろ液を合わせ減圧下に濃縮した。残留物にイソプロパノール 300ml を加え不溶物をセライトを用いてろ去し、不溶物をイソプロパノール 300ml で洗ったのち、ろ液を合わせ減圧下に濃縮した。次いで、残留物に塩化メチレン 300ml を加え不溶物をセライトを用いてろ去し、不溶物を塩化メチレン 100ml で洗った。ろ液を合わせ減圧下に濃縮後、更に残留物にトルエン 300ml を加え減圧下に濃縮乾固した。残留物を室温減圧下に 15 時間乾燥し、融点 94~96℃ の 1-アセチル-5-(2-アミノプロピル)-7-インドリンカルボニトリル 32.4 g を得た。

【0101】IR (KBr): ν_{NH} 3375 cm^{-1}

ν_{CN} 2220 cm^{-1}

$\nu_{\text{C=O}}$ 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 1.11(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.32(3H, s), 2.51(1H, d, $J=13.4, 7.9\text{Hz}$), 2.67(1H, dd, $J=13.4, 5.4\text{Hz}$), 3.05-3.25(3H, m), 4.15(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.30(1H, s)

【0102】参考例 2

メタンスルホン酸 2-(2-(2, 2, 2-トリフルオ

21

ロエトキシ) フェノキシ) エチル

2-メトキシフェノール 93.1g, 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン 105.0g 及び炭酸カリウム 103.6g をN, N-ジメチルホルムアミド 1000ml に加え、130℃攪拌下に22時間反応させた。反応液に室温攪拌下水 1000ml を加えトルエン1000 ml で3回抽出後、有機層を2N 水酸化ナトリウム水溶液 500ml で2回、水 500ml で2回順次洗ったのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を減圧蒸留し、沸点 89~93℃/13mmHg、淡黄色の1-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンゼン 82.7 gを得た。

【0103】 NMR (CDCl₃)

δ: 3.86(3H, s), 4.38(2H, q, J=8.4Hz), 6.85-7.10(4H, m)

【0104】 1-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンゼン 112g を塩化メチレン 230ml に溶かし、氷冷攪拌下に三臭化ホウ素 62ml と塩化メチレン110mlの混液を2時間かけて滴下後1時間反応させた。反応液を氷水 1000ml にゆっくり注ぎ炭酸水素ナトリウム約 160 gで中和後、不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチル 1000ml で3回抽出後、水 500 ml で2回洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、融点49~50℃の2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノール 100.5g を得た。

【0105】 IR (KBr): νOH 3310 cm⁻¹NMR (CDCl₃)

δ: 4.41(2H, q, J=8.1Hz), 5.52(1H, s), 6.80-6.90(2H, m), 6.95-7.00(2H, m)

【0106】 2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノール 100.5g をエタノール210mlに溶かした溶液に室温攪拌下に炭酸カリウム 188g 及び2-クロロエタノール 55ml を加えた。この混合物を攪拌下50℃で19時間反応させた。反応液に室温攪拌下水 1000ml を加え酢酸エチル 1000ml で2回抽出した。有機層を水 500 mlで2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を減圧蒸留し、沸点85~87℃/0.1mmHg、無色の2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エタノール 115g を得た。

【0107】 IR (neat): νOH 3400 cm⁻¹NMR (CDCl₃)

δ: 2.32(1H, t, J=6.4Hz), 3.90-4.25(4H, m), 4.39(2H, q, J=8.4Hz), 6.90-7.15(4H, m)

【0108】 2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エタノール115g を塩化メチレン 440 ml に溶かした溶液に、氷冷攪拌下トリエチルアミン74.6ml を加え、次いでメタンスルホンクロリド 39.6ml の塩化メチレン 50ml溶液を30分かけて滴下した。反応液を室温で2時間攪拌後、塩化メチレン 300ml

22

と水 1000ml を加え、有機層を分取した。この有機層を1N 塩酸 200 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml及び水200 mlで順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物にヘキサン 500 mlを加え、結晶化させ、融点 40.5~42.0℃のメタンスルホン酸 2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチル 145 gを得た。

【0109】 IR (KBr): νSO₂ 1355, 1130 cm⁻¹NMR (CDCl₃)

10 δ: 3.11(3H, s), 4.20-4.30(2H, m), 4.38(2H, q, J=8.3Hz), 4.55-4.65(2H, m), 6.90-7.10(4H, m)

【0110】 参考例 3

1-アセチル-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ) プロピル)-7-インドリノカルボニトリル

1-アセチル-5-(2-アミノプロピル)-7-インドリノカルボニトリル18.85 gとメタンスルホン酸 2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチル 24.34g をエタノール 155mlに溶かし、炭酸水素ナトリウム7.81gを加え24時間加熱還流させた。反応液に水 1 lを加えジエチルエーテルで抽出したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、融点64~65℃の1-アセチル-5-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ) プロピル)-7-インドリノカルボニトリル 23.48g を得た。

【0111】 IR (KBr): νNH 2931 cm⁻¹30 νCN 2221 cm⁻¹νC=O 1673 cm⁻¹NMR (CDCl₃)

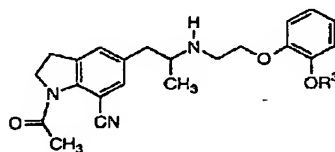
δ: 1.06(3H, d, J=6.4Hz), 2.31(3H, s), 2.56(1H, d, J=13.2, 6.9Hz), 2.75(1H, dd, J=13.2, 6.4Hz), 2.90-3.20(5H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.33(2H, q, J=8.4Hz), 6.80-7.20(4H, m), 7.24(1H, s), 7.30(1H, s)

【0112】 参考例 4

参考例 3 と同様にして表の化合物を製造した。

【0113】

40 【化33】



【0114】

【表1】

R ³	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
エチル	2224 (CN) 1676 (C=O)		1.14(3H, d, J=6.0Hz), 1.42(3H, t, J=6.9Hz), 2.31(3H, s), 2.55-2.70(1H, m), 2.90-3.20(6H, m), 4.00-4.20(6H, m), 6.85-6.95(4H, m), 7.30(2H, br s)
ブチル	3330 (NH) 2223 (CN) 1679 (C=O)		0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.45-1.55(2H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.30(3H, s), 2.54(1H, dd, J=13.5, 7.2Hz), 2.78(1H, dd, J=13.5, 5.9Hz), 2.90-3.10(5H, m), 3.98(2H, t, J=6.5Hz), 4.05-4.15(4H, m), 6.85-6.95(4H, m), 7.24(1H, s), 7.29(1H, s)
イソプロピル	3320 (NH) 2223 (CN) 1680 (C=O)		1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.31(6H, d, J=6.1Hz), 2.31(3H, s), 2.55(1H, dd, J=13.5, 7.1Hz), 2.77(1H, dd, J=13.5, 8.0Hz), 2.90-3.10(5H, m), 4.05-4.20(4H, m), 4.43(1H, sept, J=6.1Hz), 6.85-6.95(4H, m), 7.24(1H, s), 7.29(1H, s)

注) 比旋光度の値が無記載の場合はラセミ体

[0115] 参考例 5

(R) - (-) - 1-アセチル-5-〔2-〔2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕-7-インドリンカルボニトリル

(±) - 1-アセチル-5-〔2-〔2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕-7-インドリンカルボニトリル 4.46gをエタノール 20 mlに溶かし、(+)-マンデル酸 1.52gを加え室温で放置後、析出結晶をろ取した。得られた結晶をメタノール-エタノール (35ml/35ml)、メタノール-エタノール (28ml/14ml)、メタノール (15ml)、メタノール (13ml) より順次再結晶し、(R) - (-) - 1-アセチル-5-〔2-〔2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕-7-インドリンカルボニトリルと

40

50

(+) - マンデル酸の塩 740mgを得た。この塩を、酢酸エチル 50 mlと10%炭酸ナトリウム水溶液 50 mlの混液に加え、室温で2時間反応させた。反応液を酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、融点57~59℃の(R) - (-) - 1-アセチル-5-〔2-〔2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕-7-インドリンカルボニトリル 494 mgを得た。

10 【0116】比旋光度: [α]_D²⁵ -21.3° (c=1.02, MeOH)

【0117】この物のNMRは参考例3で得られた化合物と完全に一致した。

[0118] 参考例 6

1-アセチル-5-〔2-〔N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ〕プロピル〕-7-インドリンカルボニトリル

1-アセチル-5-〔2-〔2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ〕プロピル〕-7-インドリンカルボニトリル 200 mgを乾燥塩化メチレン 2 mlに溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル 160 mgを加え室温で2時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/酢酸エチル=4/1) で精製し、油状の1-アセチル-5-〔2-〔N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ〕プロピル〕-7-インドリンカルボニトリル 167mgを得た。

30 【0119】IR (neat): νCN 2225 cm⁻¹
νC=O 1685 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

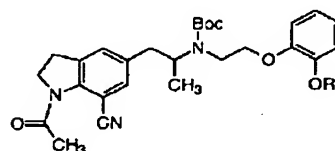
δ: 1.26(3H, d, J=6.4Hz), 1.43(12H, br s), 2.31(3H, s), 2.65-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.40-3.55(2H, m), 3.85-4.25(7H, m), 6.75-6.95(4H, m), 7.15-7.30(2H, m)

[0120] 参考例 7

参考例6と同様にして表の化合物を製造した。

【0121】

【化34】



【0122】

【表2】

R ²	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
イソプロピル	2224 (CN) 1685 (C=O)		1.27(3H, d, J=7.1Hz), 1.33(6H, d, J=6.1Hz), 1.42(9H, s), 2.30(3H, s), 2.60-2.80(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.85-4.30(5H, m), 4.49(1H, sept, J=6.1Hz), 6.80-6.95(4H, m), 7.10-7.35(2H, m)
2,2,2-トリフルオロエチル	2228 (CN) 1680 (C=O)	-46.7° (c=1.10, MeOH)	1.27(3H, d, J=6.7Hz), 1.43(9H, s), 2.30(3H, s), 2.68(1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.80-3.15(3H, m), 3.30-3.60(2H, m), 3.85-4.20(5H, m), 4.36(2H, q, J=8.3Hz), 6.80-7.40(6H, m)
ブチル	2244 (CN) 1685 (C=O)		0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 1.40-1.55(1H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.30(3H, s), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.85-4.30(7H, m), 6.75-6.95(4H, m), 7.10-7.35(2H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0123】参考例 8

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボニトリル

1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボニトリル 167mg をエタノール 2.2ml に溶かし、5N 水酸化ナトリウム水溶液 1.1ml を加え、室温で 2.5 時間反応させた。反応液に酢酸を加えて中和した後、塩化メチレンで抽出し水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、油状の 5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボニトリル 133mg を得た。

【0124】IR (neat): νCN 2214 cm⁻¹

10

νC=O 1686 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

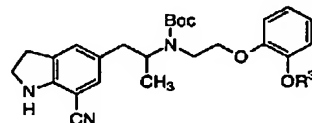
δ: 1.24(3H, d, J=6.6Hz), 1.42(12H, br s), 2.55-2.65(1H, m), 2.70-2.90(1H, m), 3.02(2H, t, J=8.5Hz), 3.35-3.45(2H, m), 3.66(2H, t, J=8.5Hz), 3.80-4.25(5H, m), 4.32(1H, br s), 6.80-7.10(6H, m)

【0125】参考例 9

参考例 8 と同様にして表の化合物を製造した。

【0126】

【化35】



【0127】

【表3】

20

30

50

27

R ²	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁰	NMR (δ, CDCl ₃)
isonpropyl	3348 (NH) 2208 (CN) 1672 (C=O)		1.24(3H, d, J=6.4Hz), 1.33(6H, d, J=6.0Hz), 1.42(9H, s), 2.57(1H, dd, J=13.7, 7.0Hz), 2.75-2.90(1H, m), 3.01(2H, t, J=8.3Hz), 3.30-3.55(2H, m), 3.66(2H, t, J=8.5Hz), 3.85-4.25(3H, m), 4.48(1H, sept, J=6.0Hz), 6.80-7.15(6H, m)
2,2,2-trifluoroethyl	3360 (NH) 2200 (CN) 1665 (C=O)	-56.6° (c=1.14, MeOH)	1.24(3H, d, J=6.8Hz), 1.43(9H, s), 2.57(1H, dd, J=13.8, 6.7Hz), 2.70-2.95(1H, m), 3.01(2H, t, J=8.4Hz), 3.30-3.55(2H, m), 3.66(2H, t, J=8.4Hz), 3.80-4.15(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 6.80-7.15(6H, m)
phenyl	3345 (NH) 2215 (CN) 1673 (C=O)		0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.23(3H, d, J=6.8Hz), 1.40-1.60(1H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.57(1H, dd, J=13.7, 7.0Hz), 2.75-2.95(1H, m), 3.01(2H, t, J=8.4Hz), 3.30-3.55(2H, m), 3.66(2H, t, J=8.4Hz), 3.85-4.35(6H, m), 6.80-7.15(6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセシム体

【0128】参考例 10

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミド

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボニトリル 120mgをジメチルスル

ホキシド 2.5mlに溶かし、30%過酸化水素水 0.26 mlを加え室温で15分間攪拌したのち 5N 水酸化ナトリウム水溶液 0.26 mlを加え、室温で 1.5時間反応させた。反応液に酢酸を加え水で希釈し酢酸エチルで抽出し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗ったのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、油状の 5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミド 127mgを得た。

50

28

【0129】IR (neat): νC=O 1687, 1659 cm⁻¹NMR (CDCl₃)

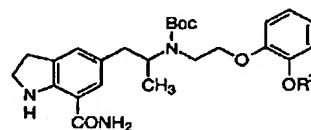
δ: 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.36(3H, s), 1.41(9H, s), 2.50-2.70(1H, m), 2.80-2.90(1H, m), 2.95-3.00(2H, m), 3.40-3.50(2H, m), 3.65(2H, t, J=8.4Hz), 3.90-4.00(1H, m), 4.05-4.15(4H, m), 5.20-6.10(2H, m), 6.24(1H, br s), 6.80-7.05(6H, m)

【0130】参考例 11

参考例 10と同様にして表の化合物を製造した。

10 【0131】

【化36】



【0132】

【表4】

20

30

R ²	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 (α) _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
イソプロピル	3417 (NH) 3350 (NH) 1686 (C=O) 1656 (C=O)		1.20-1.45(18H, m), 2.50-2.70(1H, m), 2.83(1H, dd, J=14.0, 8.9Hz), 2.90-3.05(2H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.64(2H, t, J=8.5Hz), 3.85-4.40(3H, m), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 5.50(1H, br), 6.24(1H, br s), 6.75-7.05(6H, m)
2,2,2-トリフルオロエチル	3423(NH) 1658 (C=O)	-38.1° (c=1.15, MeOH)	1.25(3H, br s), 1.41(9H, s), 2.45-3.10(4H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.65(2H, t, J=8.5Hz), 3.80-4.15(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.50(1H, br s), 6.20(1H, br s), 6.80-7.30(6H, m)
ブチル	3414 (NH) 1688 (C=O) 1656 (C=O)		0.96(3H, t, J=7.1Hz), 1.20-1.30(3H, m), 1.40(9H, s), 1.45-1.55(2H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.50-2.70(1H, m), 2.84(1H, dd, J=14.0, 8.9Hz), 2.90-3.00(2H, m), 3.30-3.60(2H, m), 3.64(2H, t, J=8.5Hz), 3.85-4.40(3H, m), 5.60(1H, br), 6.30(1H, br), 6.75-7.05(6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0133】参考例 12

1-アセチル-5-(2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)プロピル)-7-インドリンカルボキサミド

5-(2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)プロピル)-7-インドリンカルボキサミド 50 mgを乾燥塩化メチレン 1 ml に溶かし、トリエチルアミン 21 mgと無水酢酸 21 mgを加え、室温で 3.5時間反応させた。反応液に水を加え塩化メチレンで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、アモルファスの1-アセチル-5-(2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)プロピル)-7-インドリンカルボキサミド 40 mgを得た。

【0134】IR (KBr): νNH 3340 cm⁻¹

νC=O 1678 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

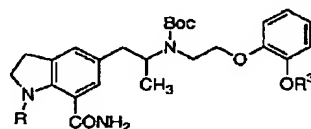
δ: 1.20-1.30(3H, m), 1.41(12H, br s), 2.22(3H, s), 2.65-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.95-4.15(7H, m), 5.40-6.00(2H, m), 6.85-7.25(6H, m)

【0135】参考例 13

無水酢酸の代わりに対応する酸ハライドを用い参考例 12と同様にして表の化合物を製造した。

【0136】

【化37】



【0137】

【表5】

R	R ³	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
ブチリル	イソプロピル	3428 (NH) 1683 (C=O)		0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.35(9H, m), 1.41(9H, s), 1.70-1.80(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.2Hz), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.55(2H, m), 3.85-4.40(5H, m), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 5.65(2H, br), 6.80-6.95(4H, m), 7.05-7.25(2H, m)
ブチリル	2,2,2-トリフルオロエチル	3423 (NH) 3353 (NH) 1680 (C=O)	-39.8° (c=1.22, MeOH)	0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.30(3H, m), 1.42(9H, s), 1.70-1.85(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.3Hz), 2.60-2.75(1H, m), 2.85-3.10(3H, m), 3.30-3.60(3H, m), 3.80-4.20(4H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.60(2H, br s), 6.80-7.25(6H, m)
アセチル	イソプロピル	3435 (NH) 1683 (C=O) 1663 (C=O)		1.20-1.35(9H, m), 1.41(9H, s), 2.22(3H, s), 2.65-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.55(2H, m), 3.85-4.40(5H, m), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 5.60(2H, br), 6.80-6.95(4H, m), 7.05-7.25(2H, m)
アセチル	ブチル	3415 (NH) 1673 (C=O)		0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.30(3H, m), 1.41(9H, s), 1.45-1.55(2H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.22(3H, s), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.55(2H, m), 3.85-4.40(5H, m), 5.55(1H, br), 5.70(1H, br), 6.80-6.95(4H, m), 7.05-7.25(2H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0138】参考例 14

8-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)プロピル]-5,6-ジヒドロ-3-メチルピロロ[3,2,1-ij]キナゾリン-1-オン

1-アセチル-5-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)プロピル]-7-インドリンカルボキサミド 1.32g をエタノール 13 ml に溶かし、炭酸カリウム 0.35g を加え 60℃ で 2 時間反応させた。反応液に水 60ml を加え、酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、融点 203~205℃ の 8-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)プロピル]-5,6-ジヒドロ-3-メチルピロロ[3,2,1-ij]キナゾリン-1-オン 1.15g を得た。

【0139】IR (KBr): νC=O 1694, 1623 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

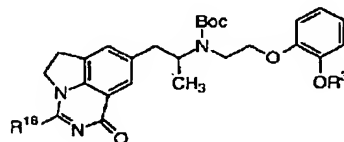
δ: 1.20-1.55(15H, m), 2.47(3H, s), 2.70-2.95(1H, m), 3.00-3.20(1H, m), 3.25-3.60(4H, m), 3.85-4.45(7H, m), 6.70-6.95(4H, m), 7.20-7.80(2H, m)

【0140】参考例 15

参考例 14 と同様にして表の化合物を製造した。

【0141】

【化 38】



50 【0142】

【表6】

R ¹	R ¹⁶	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
イソプロピ ル	プロピル	1690 (C=O) 1646 (C=O)		1.05(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.35(9H, m), 1.40(9H, s), 1.85-2.00(2H, m), 2.60-2.65(2H, m), 2.75-2.90(1H, m), 3.00-3.15(1H, m), 3.35-3.55(4H, m), 3.85-4.30(3H, m), 4.41(2H, t, J=7.8Hz), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 6.75-6.95(4H, m), 7.25-7.80(2H, m)
2,2,2-トリ フルオロエ チル	プロピル	1688 (C=O) 1647 (C=O)	-46.6° (c=1.04, MeOH)	1.04(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.50(12H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.60(2H, t, J=7.4Hz), 2.75-2.90(1H, m), 3.00-3.20(1H, m), 3.30-3.70(4H, m), 3.85-4.50(7H, m), 6.70-7.00(4H, m), 7.20-7.45(1H, m), 7.65-7.80(1H, m)
イソプロピ ル	メチル	1692 (C=O) 1626 (C=O)		1.20-1.40(9H, m), 1.41(9H, s), 2.48(3H, s), 2.75-2.90(1H, m), 3.00-3.15(1H, m), 3.30-3.60(4H, m), 3.85-4.30(3H, m), 4.38(2H, t, J=7.8Hz), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 6.85-6.95(4H, m), 7.25-7.50(1H, m), 7.65-7.80(1H, m)
ブチル	メチル	1694 (C=O) 1628 (C=O)		0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.60(14H, m), 1.65-1.85(2H, m), 2.46(3H, s), 2.80-2.95(1H, m), 3.00-3.20(1H, m), 3.25-3.60(4H, m), 3.85-4.30(5H, m), 4.37(2H, t, J=7.6Hz), 6.75-6.95(4H, m), 7.20-7.45(1H, m), 7.65-7.80(1H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0143】参考例 16

(R) - (-) - 1-ブチリル-5-〔2-〔N-tert-
r t-ブトキシカルボニル-2-〔2-(2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) フェノキシ〕 エチルアミノ〕 プロ
ピル〕 -N-メチル-7-インドリンカルボキサミド 40
(R) - (-) - 8-〔2-〔N-tert-ブトキシ
カルボニル-2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエ
トキシ) フェノキシ〕 エチルアミノ〕 プロピル-5, 6
-ジヒドロ-3-メチルピロロ〔3, 2, 1-i j〕 キ
ナゾリン-1-オン 1.57gと水酸化ナトリウム 128mgを
N, N-ジメチルホルムアミド 13 mlに溶かし、ヨウ化
メチル 0.2 ml を加え室温で15時間反応させた。更にヨ
ウ化メチル 0.2 ml を加え室温で5時間攪拌した後、水
酸化ベンジルトリメチルアンモニウムメチルアルコール
溶液 (40%) 1.2ml を加え室温で30分間攪拌した。反応 50

液に水60 ml を加え酢酸エチルで抽出し水洗したのち無
水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去
し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフ
ィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、油状の (R)
- (-) - 1-ブチリル-5-〔2-〔N-tert-
ブトキシカルボニル-2-〔2-(2, 2, 2-トリフ
ルオロエトキシ) フェノキシ〕 エチルアミノ〕 プロピ
ル〕 -N-メチル-7-インドリンカルボキサミド 1.4
2gを得た。

【0144】比旋光度: [α]_D²⁵ -41.7° (c=1.1
0, MeOH)

IR (neat): ν_{NH} 3320 cm⁻¹

ν_{C=O} 1670 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

δ: 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.15-1.50(12H, m), 1.65-

35

1.80(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.3Hz), 2.67(1H, dd, J=13.4, 7.0Hz), 2.85-3.15(6H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.85-4.45(7H, m), 5.78(1H, br s), 6.85-7.20(6H, m)

【0145】参考例 17

参考例 16 と同様にして表の化合物を製造した。

【0146】

【化39】

*

【0147】

【表7】

R	R'	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 (α) _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
アセチル	エチル	3416 (NH) 1736 (C=O) 1687 (C=O) 1659 (C=O)		1.10-1.50(15H, m), 2.19(3H, s), 2.60-2.75(1H, m), 2.85-3.10(6H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.85-4.40(7H, m), 5.80(1H, br s), 6.88(4H, s), 7.00-7.20(2H, m)
アセチル	イソプロピル	3441 (NH) 1658 (C=O)		1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.32(6H, d, J=6.1Hz), 1.41(9H, s), 2.18(3H, s), 2.68(1H, dd, J=13.5, 7.2Hz), 2.90-3.05(6H, m), 3.30-3.60(2H, m), 3.85-4.35(5H, m), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 5.78(1H, br s), 6.80-6.95(4H, m), 7.00-7.20(2H, m)
アセチル	ブチル	3329 (NH) 1677 (C=O) 1656 (C=O) 1650 (C=O)		0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.60(14H, m), 1.75-1.85(2H, m), 2.19(3H, s), 2.60-2.75(1H, m), 2.85-3.55(2H, m), 3.85-4.40(7H, m), 5.80(1H, br s), 6.75-7.25(6H, m)
ブチリル	イソプロピル	3357 (NH) 1679 (C=O)		0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.50(18H, m), 1.72(2H, sext, J=7.4Hz), 2.40(2H, t, J=7.4Hz), 2.68(1H, dd, J=13.5, 7.2Hz), 2.85-3.10(6H, m), 3.35-3.55(2H, m), 3.85-4.35(5H, m), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 5.79(1H, br s), 6.80-7.20(6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

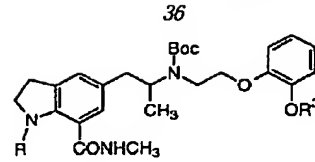
【0148】参考例 18

(R) - (-) - 5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ} エチルアミノ} プロピル} - N-メチル-7-インドリンカルボキサミド

(R) - (-) - 1-ブチリル-5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ} エチルアミノ} プロピル} - N-メチル-7-インドリンカルボキサミド

50

4.5g をエタノール 70ml に溶かし、5N 水酸化ナトリウム水溶液 7.2 ml を加え60℃で6時間反応させた。反応液に飽和食塩水 300 ml を加え酢酸エチルで抽出し水洗したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製し、油状の (R) - (-) - 5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ} エ



37

チルアミノ) プロピル) -N-メチル-7-インドリン
カルボキサミド 2.74 gを得た。

【0149】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -47.8^\circ$ (c=1.0
0, MeOH)

IR (neat): $\nu_{\text{NH}} 3410 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}} 1687, 1638 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl_3)

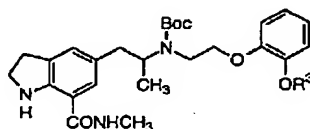
δ : 1.15-1.50(12H, m), 2.50-3.05(7H, m), 3.30-3.55
(2H, m), 3.62(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.75-4.15(2H, m), 4.
36(2H, q, $J=8.4\text{Hz}$), 5.95-6.30(2H, m), 6.75-7.10(6
H, m) 10

【0150】参考例 19

参考例 18と同様にして表の化合物を製造した。

【0151】

【化40】



【0152】

【表8】

20

30

R ³	IR (cm^{-1})	比旋光度 ($[\alpha]_D^{25}$)	NMR (δ , CDCl_3)
isonpropyl	3401 (NH) 1688 (C=O) 1640 (C=O)		1.20-1.45(18H, m), 2.50-2.70(1H, m), 2.80-3.05(6H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.62(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.85- 4.40(3H, m), 4.49(1H, sept, $J=6.1\text{Hz}$), 6.05-6.30(2H, m), 6.75-7.05(6H, m)
ethyl	3416 (NH) 1687 (C=O) 1638 (C=O)		1.20-1.80(15H, m), 2.50-3.10(7H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.63(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.85-4.25(5H, m), 6.00- 6.40(2H, m), 6.75-7.10(6H, m)
phenyl	3406 (NH) 1687 (C=O) 1640 (C=O)		0.95-1.00(9H, m), 1.20-1.50(14H, m), 1.75-1.80(2H, m), 2.50-2.70(1H, m), 2.80-3.00(6H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 3.62(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.75-4.45(5H, m), 6.00-6.25(2H, m), 6.75-7.05(6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセマ体

【0153】参考例 20

ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いて80℃で
10時間反応させ、参考例 16と同様にして以下の化合物
を製造した。

【0154】(R) - (-) - 1-ブチリル-5- [2
- [N-tert-ブトキシカルボニル-2- [2-
40 (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エ
チルアミノ) プロピル) -N-エチル-7-インドリン
カルボキサミド

【0155】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -41.7^\circ$ (c=1.0
8, MeOH)

IR (neat): $\nu_{\text{NH}} 3328 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}} 1679 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl_3)

δ : 0.90-1.10(3H, m), 1.15-1.35(6H, m), 1.43(9H,
50 s), 1.65-1.80(2H, m), 2.41(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.60-2.

39

75(1H, m), 2.85-3.10(3H, m), 3.30-3.60(4H, m), 3.85-4.40(7H, m), 5.79(1H, br), 6.85-7.20(6H, m)

【0156】参考例 21

ヨウ化メチルの代わりにプロモ酢酸 *tert*-ブチルを用い 60℃で 3 時間反応後、室温で 15 時間反応させ、参考例 16 と同様にして以下の化合物を製造した。

【0157】(R) - (-) - [1-ブチル-5-(2-[N-*tert*-ブトキシカルボニル-2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル)インドリン-7-イル)カルボニルアミノ]酢酸 *tert*-ブチル

【0158】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -39.3^\circ$ (c=1.16, MeOH)

IR (neat): $\nu_{\text{NH}} 3416, 3328 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}} 1741, 1678 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl₃)

δ : 0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.15-1.30(3H, m), 1.42(9H, s), 1.48(9H, s), 1.65-1.80(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.4Hz), 2.68(1H, dd, J=13.5, 7.1Hz), 2.85-3.10(3H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.85-4.45(9H, m), 6.26(1H, br s), 6.80-7.30(6H, m)

【0159】参考例 22

(R) - (-) - 1-アセチル-5-(2-[N-*tert*-ブトキシカルボニル-2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル)-N-メチル-7-インドリンカルボキサミド

(R) - (-) - 5-(2-[N-*tert*-ブトキシカルボニル-2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル)-N-メチル-7-インドリンカルボキサミド 250mg とピリジン 83 μl を塩化メチレン 2.5 ml に溶かし、塩化アセチル 37 μl を加え室温で 1 時間反応させた。反応液に水 10 ml を加え、酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/エタノール=10/1)で精製し、アモルファスの (R) - (-) - 1-アセチル-5-(2-[N-*tert*-ブトキシカルボニル-2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル)-N-メチル-7-インドリンカルボキサミド 250 mg を得た。

【0160】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -42.0^\circ$ (c=1.12, MeOH)

IR (film): $\nu_{\text{NH}} 3332 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}} 1676 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl₃)

δ : 1.15-1.50(12H, m), 2.19(3H, br s), 2.60-2.75(1H, m), 2.85-3.10(6H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.85-4.40(7H, m), 5.80(1H, br s), 6.80-7.20(6H, m)

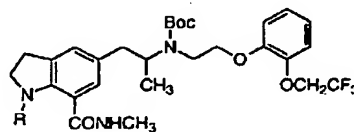
【0161】参考例 23

40

参考例 22 と同様にして表の化合物を製造した。

【0162】

【化 41】



【0163】

【表 9】

R	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ , CDCl ₃)
プロピオニル	3333 (NH) 1678 (C=O)	-37.9° (c=1.00, MeOH)	1.15-1.30(6H, m), 1.43(9H, s), 2.44(2H, q, J=7.4 Hz), 2.67(1H, dd, J=13.3, 6.6 Hz), 2.85-3.10(6H, m), 3.35-3.55(2H, m), 3.85-4.40(7H, m), 5.78(1H, br s), 6.85-7.20(6H, m)
バレリル	3333 (NH) 1677 (C=O)	-42.9° (c=1.02, MeOH)	0.92(3H, t, J=7.3 Hz), 1.15-1.50(13H, m), 1.55-1.75(3H, m), 2.42(2H, t, J=7.5 Hz), 2.67(1H, dd, J=13.6, 6.9 Hz), 2.85-3.10(6H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.85-4.40(7H, m), 5.78(1H, br s), 6.85-7.20(6H, m)
ヘキサノイル	3331 (NH) 1676 (C=O)	-40.7° (c=1.07, MeOH)	0.80-1.00(3H, m), 1.05-1.55(16H, m), 1.60-1.80(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.4 Hz), 2.60-2.75(1H, m), 2.85-3.10(6H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.80-4.40(7H, m), 5.78(1H, br s), 6.85-7.20(6H, m)

【0164】参考例 24

(R) - (-) - 4-[5-(2-[N-*tert*-ブトキシカルボニル-2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル)-7-(N-メチルカルバモイル)インドリン-1-イル]酢酸エチル

41

(R) - (-) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - N-メチル-7-インドリンカルボキサミド 300 mg と 3-プロモ酪酸エチル 116 μ l をトルエン 0.5 ml に溶かし、無水炭酸カリウム 150 mg を加え 24 時間加熱還流させた。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製し、油状の (R) - (-) - 4 - [5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 7 - (N-メチルカルバモイル) インドリン-1-イル] 酪酸エチル 286mg を得た。

【0165】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -35.3^\circ$ (c=1.0 0, MeOH)

IR (neat): $\nu_{C=O}$ 1729, 1687, 1659 cm^{-1}

42

NMR (CDCl_3)

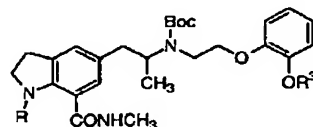
δ : 1.20-1.35 (6H, m), 1.40 (9H, s), 1.80-1.95 (2H, m), 2.32 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.63 (1H, dd, $J=13.7, 6.9\text{Hz}$), 2.70-3.10 (8H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 3.80-4.20 (5H, m), 4.36 (2H, q, $J=8.4\text{Hz}$), 6.80-7.15 (6H, m), 7.24 (1H, s)

【0166】参考例 25

参考例 24 と同様にして表の化合物を製造した。

【0167】

10 【化 42】



【0168】

【表 10】

R	R'	IR (cm^{-1})	比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$	NMR (δ , CDCl_3)
3-ベンジル オキシプロ ピル	2,2,2-トリ フルオロ エチル	1687 (C=O) 1659 (C=O)	-33.2° ($c=0.91$, MeOH)	1.20-1.30(3H, m), 1.40(9H, s), 1.80-1.90(2H, m), 2.63(1H, dd, $J=13.7, 6.6\text{Hz}$), 2.80-3.15(8H, m), 3.30-3.60(6H, m), 3.80-4.30(3H, m), 4.36(2H, q, $J=$ 8.4Hz), 4.48(2H, s), 6.80-7.15(6H, m), 7.20-7.40 (6H, m)
3-ベンジル オキシプロ ピル	エチル	3346 (NH) 1687 (C=O) 1659 (C=O)		1.15-1.50(15H, m), 1.80-1.90(2H, m), 2.63(1H, dd, $J=13.0, 6.4\text{Hz}$), 2.75-3.00(6H, m), 3.07(2H, t, $J=$ 7.5Hz), 3.85-3.60(7H, m), 3.90-4.15(4H, m), 4.48 (2H, s), 6.80-7.15(6H, m), 7.25-7.40(6H, m)
3-ベンジル オキシプロ ピル	イソプロ ピル	3353 (NH) 1685 (C=O) 1655 (C=O)		1.20-1.30(3H, m), 1.32(6H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 1.40(9H, s), 1.80-1.90(2H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.75- 3.10(8H, m), 3.30-3.50(6H, m), 3.80-4.30(3H, m), 4.40-4.55(3H, m), 6.80-7.10(6H, m), 7.20-7.40 (6H, m)
3-ベンジル オキシプロ ピル	ブチル	1687 (C=O) 1663 (C=O)		0.96(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.15-1.30(3H, m), 1.39(9H, s), 1.48(2H, sext, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70-1.95(4H, m), 2.62(1H, dd, $J=13.5, 6.7\text{Hz}$), 2.75-3.00(6H, m), 3.07(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.30-3.60(6H, m), 3.85-4.30 (5H, m), 4.48(2H, s), 6.75-7.15(6H, m), 7.20-7.40 (6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

R	R'	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
3-エトキシ カルボニル プロピル	イソプロ ピル	3354 (NH) 1736 (C=O) 1686 (C=O) 1655 (C=O)		1.15-1.45(2H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.32(2H, t, J=7.4Hz), 2.55-2.55(1H, m), 2.75-3.05(8H, m), 3.30-3.60(4H, m), 3.85-4.30(5H, m), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 6.80-7.10(6H, m), 7.23(1H, s)
3-エトキシ カルボニル プロピル	エチル	3367 (NH) 1736 (C=O) 1680 (C=O) 1659 (C=O)		1.15-1.50(18H, m), 1.87(2H, quint, J=7.4Hz), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.63(1H, dd, J=13.5, 6.4Hz), 2.75-3.15(8H, m), 3.35-3.60(4H, m), 3.95-4.20(7H, m), 6.80-7.15(6H, m), 7.23(1H, s)
3-エトキシ カルボニル プロピル	ブチル	1733 (C=O) 1688 (C=O) 1662 (C=O)		0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.30(6H, m), 1.39(9H, s), 1.48(2H, sext, J=7.4Hz), 1.75-1.95(4H, m), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.62(1H, dd, J=13.5, 6.8Hz), 2.75-3.10(8H, m), 3.30-3.65(4H, m), 3.85-4.35(7H, m), 6.80-7.15(6H, m), 7.23(1H, s)
エトキシ カルボニル プロピル	2,2,2-トリ フルオロ エチル	3346 (NH) 1743 (C=O) 1687 (C=O) 1659 (C=O)	-36.8° (c=1.04, MeOH)	1.20-1.50(15H, m), 2.62(1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.75-3.10(6H, m), 3.30-3.60(4H, m), 3.75-4.10(5H, m), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 4.36(2H, q, J=8.4 Hz), 6.65-7.10(6H, m), 7.19(1H, s)

(注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0170】参考例 26

(R) - (-) - 5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ} エチルアミノ] プロピル} - 1 - (3-メトキシプロピル) - N-メチル-7-インドリンカルボキサミド

(R) - (-) - 5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ} エチルアミノ] プロピル} - N-メチル-7-インドリンカルボキサミド 300 mg、4-ニトロベンゼンスルホン酸 3-メトキシプロピル 265 mg をトルエン 1 ml に溶かし、無水炭酸カリウム 225 mg を加え100℃で7.5時間反応させた。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶

媒: 塩化メチレン/エーテル/メタノール=10/10/1) で精製し、油状の (R) - (-) - 5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ} エチルアミノ] プロピル} - 1 - (3-メトキシプロピル) - N-メチル-7-インドリンカルボキサミド 200 mgを得た。

【0171】比旋光度: [α]_D²⁵ -41.2° (c=1.05, MeOH)

IR (neat): νNH 3346 cm⁻¹

νC=O 1687, 1659 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

δ: 1.20-1.30(3H, m), 1.41(9H, s), 1.75-1.90(2H, m), 2.63(1H, dd, J=13.6, 6.5Hz), 2.75-3.00(5H, m), 3.04(2H, t, J=7.4Hz), 3.20-3.60(10H, m), 3.80-4.15(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 6.80-7.30(7H, m)

47

【0172】参考例 27

(R) - (-) - 1 - (3-ベンジルオキシプロピル) - N-メチル-5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 7-インドリンカルボキサミド

(R) - (-) - 1 - (3-ベンジルオキシプロピル) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - N-メチル-7-インドリンカルボキサミド 307 mg をイソプロピルアルコール 0.7 ml に溶かし氷冷下濃塩酸 0.7ml を滴下し室温で30分間反応させた。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、クロロホルムで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=15/1) で精製し、融点80~82℃の(R) - (-) - 1 - (3-ベンジルオキシプロピル) - N-メチル-5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 7-インドリンカルボキサミド 224 mg を得た。

【0173】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -9.6^\circ$ (c=1.01, MeOH)

IR (KBr): $\nu_{NH} 3346 \text{ cm}^{-1}$

48

$\nu_{C=O} 1638 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl₃)

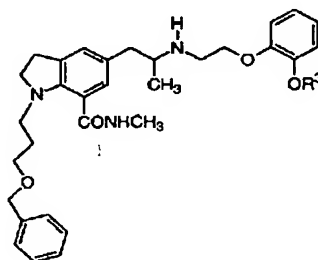
δ : 1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.75-1.90(2H, m), 2.52(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.71(1H, dd, J=13.5, 6.5Hz), 2.87(3H, d, J=4.9Hz), 2.90-3.10(7H, m), 3.42(2H, t, J=8.5Hz), 3.49(2H, t, J=6.3Hz), 4.00-4.15 (2H, m), 4.30(2H, q, J=8.4Hz), 4.48(2H, s), 6.85-7.40(12H, m)

【0174】参考例 28

10 参考例27と同様にして表の化合物を製造した。

【0175】

【化43】



【0176】

【表12】

R ²	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
エチル	3304 (NH) 1645 (C=O)		1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 1.80-1.90(2H, m), 2.51(1H, dd, J=13.5, 7.2Hz), 2.73(1H, dd, J=13.5, 6.2Hz), 2.88(3H, d, J=4.8Hz), 2.90-3.10(7H, m), 3.42(2H, t, J=8.3Hz), 3.48(2H, t, J=6.3Hz), 4.00-4.15(4H, m), 4.48(2H, s), 6.85-6.95(4H, m), 7.01(1H, s), 7.10-7.15(1H, m), 7.25-7.40(6H, m)
イソプロピル	3400 (NH) 1660 (C=O)		1.08(3H, d, J=6.2Hz), 1.29(6H, d, J=6.1Hz), 1.80-1.90(2H, m), 2.53(1H, dd, J=13.5, 7.2Hz), 2.70-3.10(11H, m), 3.42(2H, t, J=8.3Hz), 3.49(2H, t, J=6.3Hz), 4.05-4.15(2H, m), 4.41(1H, sept, J=6.1Hz), 4.48(2H, s), 6.85-6.95(3H, m), 7.10-7.20(1H, m), 7.25-7.40(6H, m)
ブチル	3304 (NH) 1652 (C=O)		0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.06(3H, d, J=6.3Hz), 1.47(2H, sext, J=7.4Hz), 1.70-1.90(4H, m), 2.33(1H, dd, J=13.5, 7.3Hz), 2.75(1H, dd, J=13.5, 6.0Hz), 2.87(3H, d, J=4.9Hz), 2.90-3.10(7H, m), 3.42(2H, t, J=8.3Hz), 3.48(2H, t, J=6.3Hz), 3.96(2H, t, J=6.6Hz), 4.05-4.15(2H, m), 4.48(2H, s), 6.85-6.95(4H, m), 7.01(1H, s), 7.10-7.20(1H, m), 7.25-7.40(6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0177】参考例 29

(R) - (-) - N, N-ジメチル-5-[2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ)プロピル]-7-インドリンカルボキサミド

(R) - (-) - 1-ブチリル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ)プロピル]-7-インドリンカルボキサミド 3.00gを濃塩酸 30 mlに溶かし、90℃で2時間反応させた。反応液を濃縮乾固した後、塩化メチレン 26 mlを加えて懸濁させ、トリエチルアミン 3.68 ml, 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 2.18g, ジメチルアミン塩酸塩 1.29 gを順次加え、室温で64時間反応させた。反応液をろ過し、ろ液に酢酸エチル 100 mlを加え、水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去

し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、油状の(R) - (-) - N, N-ジメチル-5-[2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ)プロピル]-7-インドリンカルボキサミド 2.13gを得た。

【0178】比旋光度: [α]_D²⁵ -15.2° (c=1.10, MeOH)

IR (neat): νNH 3389 cm⁻¹

νC=O 1628 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

δ: 1.06(3H, d, J=6.2Hz), 2.48(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.68(1H, dd, J=13.5, 6.4Hz), 2.85-3.15(11H, m), 3.57(2H, t, J=8.5Hz), 4.00-4.15(2H, m), 4.33(2H, q, J=8.4Hz), 4.80(1H, br s), 6.80(1H, s), 6.85-7.05(5H, m)

51

【0179】参考例 30

参考例 29 と同様にして以下の化合物を製造した。

(R) - (-) - 1 - [(5 - [2 - [2 - (2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-イル] カルボニル] ピロリジン

【0180】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -16.2^\circ$ (c=1.0 3, MeOH)

IR (neat): $\nu_{\text{NH}} 3395 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}} 1623 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl₃)

δ : 1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.70-2.00(4H, m), 2.50(1H, dd, J=13.5, 6.9Hz), 2.66(1H, dd, J=13.5, 6.6Hz), 2.80-3.10(5H, m), 3.40-3.70(6H, m), 4.00-4.20(2H, m), 4.33(2H, q, J=8.4Hz), 5.25(1H, s), 6.85-7.15(6H, m)

【0181】参考例 31

(R) - (-) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -N, N-ジメチル-7-インドリンカルボキサミド

(R) - (-) - N, N-ジメチル-5 - [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -7-インドリンカルボキサミド 2.12g を塩化メチレン 20 ml に溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル 1.22 g の塩化メチレン 3 ml 溶液を加え、室温で13時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、アモルファスの (R) - (-) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -N, N-ジメチル-7-インドリンカルボキサミド 0.96g を得た。

【0182】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -55.2^\circ$ (c=1.1 0, MeOH)

IR (KBr): $\nu_{\text{NH}} 3396 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}} 1690, 1631 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl₃)

δ : 1.15-1.30(3H, m), 1.42(9H, s), 2.50-2.65(1H, m), 2.75-3.10(9H, m), 3.30-3.60(4H, m), 3.80-4.30(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 4.84(1H, br s), 6.70-7.05(6H, m)

【0183】参考例 32

参考例 31 と同様にして以下の化合物を製造した。

(R) - (-) - 1 - [(5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-イル] カルボニル] ピロリジン

IR (neat): $\nu_{\text{NH}} 3402 \text{ cm}^{-1}$

52

$\nu_{\text{C=O}} 1687, 1623 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl₃)

δ : 1.15-1.25(3H, m), 1.43(9H, s), 1.87(4H, br s), 2.55-2.65(1H, m), 2.75-3.05(3H, m), 3.30-3.70(8H, m), 3.80-4.25(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.30(1H, s), 6.80-7.10(6H, m)

【0184】参考例 33

(R) - (-) - 1 - アセチル-5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -N, N-ジメチル-7-インドリンカルボキサミド

(R) - (-) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -N, N-ジメチル-7-インドリンカルボキサミド 129 mg とトリエチルアミン 97 μ l を塩化メチレン 2.3 ml に溶かし、塩化アセチル 18 μ l を加え室温で3時間反応させた。反応液に水 10 ml を加えて有機層を分取し、水層を塩化メチレンで抽出し、先の有機層と合わせ水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、油状の (R) - (-) - 1 - アセチル-5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] -N, N-ジメチル-7-インドリンカルボキサミド 93 mg を得た。

【0185】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -50.4^\circ$ (c=1.0 5, MeOH)

IR (neat): $\nu_{\text{C=O}} 1679, 1637 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl₃)

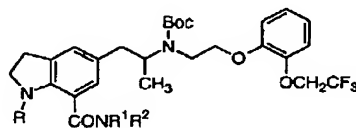
δ : 1.15-1.60(12H, m), 2.20(3H, s), 2.66(1H, dd, J=13.4, 7.4Hz), 2.85-3.60(11H, m), 3.80-4.40(7H, m), 6.80-7.15(6H, m)

【0186】参考例 34

参考例 33 と同様にして表の化合物を製造した。

【0187】

【化44】



【0188】

【表13】

50

R	NR'R'	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
プロピル	ジメチルアミノ	1681 (C=O) 1639 (C=O)	-45.3° (c=1.02, MeOH)	1.05-1.30(6H, m), 1.44(9H, br s), 2.43(2H, q, J=7.5Hz), 2.65(1H, dd, J=13.7, 7.6Hz), 2.80-3.60(11H, m), 3.80-4.45(7H, m), 6.80-7.10(6H, m)
ブチリル	1-ピロリジニル	1682 (C=O) 1639 (C=O)	-42.7° (c=1.04, MeOH)	0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.15-1.30(3H, m), 1.35-1.55(9H, m), 1.72(2H, sext, J=7.4Hz), 1.80-2.00(4H, m), 2.38(2H, t, J=7.4Hz), 2.65(1H, dd, J=13.5, 7.2Hz), 2.85-3.15(3H, m), 3.30-3.70(6H, m), 3.80-4.30(5H, m), 4.35(2H, q, J=8.4Hz), 6.85-7.10(6H, m)

【0189】参考例 35

(R) - (-) - 5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ} プロピル} - 1 - ブチリル-7-インドリンカルボン酸

(R) - (-) - 5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ} プロピル} - 1 - ブチリル-7-インドリンカルボキサミド 121 mg を酢酸 0.2 ml に溶かし、亜硝酸イソアミル 55 μl を加え室温で15時間反応させた。反応液に更に亜硝酸イソアミル 55 μl を加え室温で48時間反応させた。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、油状の

(R) - (-) - 5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ} プロピル} - 1 - ブチリル-7-インドリンカルボン酸 58 mgを得た。

【0190】比旋光度: [α]_D²⁵ -44.5° (c=1.0, MeOH)

IR (neat): νOH 3455, 3161 cm⁻¹

νC=O 1726, 1688 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

10 δ: 0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.26(3H, d, J=6.8Hz), 1.43(9H, s), 1.70-1.85(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.3Hz), 2.70(1H, dd, J=13.7, 7.0Hz), 2.85-3.10(3H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.80-4.40(7H, m), 6.80-7.45(7H, m)

【0191】参考例 36

(R) - (-) - 5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ} プロピル} - 1 - ブチリル-N-イソプロピル-7-インドリンカルボキサミド

20 (R) - (-) - 5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ} プロピル} - 1 - ブチリル-7-インドリンカルボン酸 1.00 g、トリエチルアミン 16mgとイソプロピルアミン 200 mg をN, N-ジメチルホルムアミド 20 mlに溶かし、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 520 mg を加え室温で65時間反応させた。反応液にイソプロピルアミン 95 mg、トリエチルアミン 16 mg、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 330 mg を加え更に72時間反応させた。反応液に飽和食塩水と水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製し、アモルファスの (R) - (-) - 5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ} プロピル} - 1 - ブチリル-N-イソプロピル-7-インドリンカルボキサミド 417 mg を得た。

30 【0192】比旋光度: [α]_D²⁵ -39.8° (c=1.0, MeOH)

IR (KBr): νNH 3445, 3346 cm⁻¹

νC=O 1680 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

δ: 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.25(9H, d, J=6.5Hz), 1.43(9H, s), 1.65-1.75(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.4Hz), 2.68(1H, br s), 2.85-3.05(3H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.85-4.30(6H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.65(1H, br s), 6.85-7.20(6H, m)

50 【0193】参考例 37

55

参考例 36 と同様にして以下の化合物を製造した。

(R) - (-) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - (2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - 1 - ブチリル-N, N-ジメチル-7-インドリンカルボキサミド

【0194】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -43.0^\circ$ (c=1.0 7, MeOH)

IR (neat): $\nu_{C=O}$ 1682, 1641 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.15-1.60(12H, m), 1.65-1.80(2H, m), 2.38(2H, t, J=7.5Hz), 2.65(1H, dd, J=13.4, 7.4Hz), 2.80-3.60(11H, m), 3.80-4.40(7H, m), 6.80-7.15(6H, m)

【0195】参考例 38

(R) - (-) - 4 - [5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - (2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - 7 - (N, N-ジメチルカルバモイル) インドリン-1-イル] 酪酸エチル

(R) - (-) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - (2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - N, N-ジメチル-7-インドリンカルボキサミド 300 mg をトルエン 0.5ml に溶かし、4-プロモ酪酸エチル 114 μ l と炭酸カリウム 183mg を加え 100 $^\circ\text{C}$ で 16 時間反応させた。反応液に酢酸エチル 60ml を加え水洗したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/4) で精製し、油状の (R) - (-) - 4 - [5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - (2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - 7 - (N, N-ジメチルカルバモイル) インドリン-1-イル] 酪酸エチル 309 mg を得た。

【0196】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -46.2^\circ$ (c=1.0 7, MeOH)

IR (neat): $\nu_{C=O}$ 1734, 1687, 1634 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 1.15-1.30(6H, m), 1.42(9H, s), 1.75-1.90(2H, m), 2.32(2H, t, J=7.5Hz), 2.57(1H, dd, J=13.3, 6.6Hz), 2.70-3.60(15H, m), 3.80-4.25(5H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 6.69(1H, br s), 6.80-7.10(5H, m)

【0197】参考例 39

参考例 38 と同様にして以下の化合物を製造した。

(R) - (-) - 1 - (3-ベンジルオキシプロピル) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - (2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - N, N-ジメチル-

56

7-インドリンカルボキサミド

【0198】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -43.7^\circ$ (c=1.0 0, MeOH)

IR (neat): $\nu_{C=O}$ 1685, 1638 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 1.15-1.30(3H, m), 1.42(9H, s), 1.75-1.90(2H, m), 2.56(1H, dd, J=13.3, 6.5Hz), 2.70-3.00(10H, m), 3.15-3.60(7H, m), 3.85-4.25(3H, m), 4.35(2H, q, J=8.4Hz), 4.49(2H, s), 6.69(1H, br s), 6.80-7.05(5H, m), 7.25-7.40(5H, m)

【0199】参考例 40

(R) - (-) - 1 - (3-ベンジルオキシプロピル) - N, N-ジメチル-5 - [2 - [2 - (2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - 7-インドリンカルボキサミド

(R) - (-) - 1 - (3-ベンジルオキシプロピル) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - (2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - N, N-ジメチル-7-インドリンカルボキサミド 313mg を塩化メチレン 1 ml に溶かし、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温で 2 時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に酢酸エチル 60 ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、油状の (R) - (-) - 1 - (3-ベンジルオキシプロピル) - N, N-ジメチル-5 - [2 - [2 - (2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - 7-インドリンカルボキサミド 247 mg を得た。

【0200】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -9.4^\circ$ (c=0.98, MeOH)

IR (neat): ν_{NH} 3441 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3)

δ : 1.05(3H, d, J=6.2Hz), 1.75-1.95(2H, m), 2.40-2.50(1H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.80-3.60(18H, m), 4.05-4.15(2H, m), 4.34(2H, q, J=8.4Hz), 4.50(2H, s), 6.72(1H, s), 6.85-7.05(5H, m), 7.25-7.40(5H, m)

【0201】実施例 1

(R) - (-) - 1 - ブチリル-N-エチル-5 - [2 - [2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - 7-インドリンカルボキサミド

(R) - (-) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - (2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] - 1 -

57

ブチリル-N-エチル-7-インドリンカルボキサミド
2.59 g をイソプロパノール 5.8 ml に溶かし、濃塩酸
5.8 ml を加えて室温で3時間反応させた。反応液に10
%炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで
抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-イソプロ
ピルエーテルより再結晶し、融点120 ~121 °Cの(R)
-(-)-1-ブチリル-N-エチル-5-[2-[2-
[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノ
キシ]エチルアミノ]プロピル]-7-インドリンカル
ボキサミド 1.49 g を得た。

【0202】比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -11.9^\circ$ (c=1.0
8, MeOH)

IR (KBr): $\nu_{\text{NH}} 3305 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}} 1673, 1641 \text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl₃)

δ : 0.98(3H, t, J=7.1Hz), 1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.

58

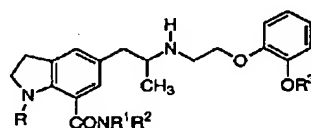
21(3H, t, J=7.3Hz), 1.45-1.80(3H, m), 2.41(2H, t, J=
7.3Hz), 2.56(1H, dd, J=13.4, 6.9Hz), 2.75(1H, dd,
J=13.4, 6.4Hz), 2.90-3.10(5H, m), 3.35-3.50(2H,
m), 4.00-4.20(4H, m), 4.33(2H, q, J=7.3Hz), 5.80(1
H, br), 6.85-7.20(6H, m)

【0203】実施例 2

実施例1と同様にして表の化合物を製造した。

【0204】

【化45】



【0205】

【表14】

[0206]

59

(31)

60

特開平7-330725

R	NR ⁺ R ⁺	R ⁺	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
3-エトキ シカルボ ニルプロ ピル	メチル アミノ	2,2,2- トリフ ルオロ エチル	3304 (NH) 1729 (C=O) 1652 (C=O)	-10.8° (c=1.06, MeOH)	1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.85-1.95(2H, m), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.52 (1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.71(1H, dd, J=13.5, 6.5Hz), 2.90-3.10(10H, m), 3.42(2H, t, J=8.1 Hz), 4.00-4.20(4H, m), 4.30(2H, q, J=8.4Hz), 6.85-7.20(6H, m), 7.30(1H, s)
3-エトキ シカルボ ニルプロ ピル	メチル アミノ	エチル	3452 (NH) 1736 (C=O) 1638 (C=O)		1.05(3H, d, J=6.2Hz), 1.24(3H, t, J=7.1Hz), 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 1.88(2H, quint, J=7.3 Hz), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.51(1H, dd, J= 13.5, 7.2Hz), 2.73(1H, dd, J=13.5, 6.2Hz), 2.85-3.10(10H, m), 3.41(2H, t, J=8.3Hz), 4.00 -4.20(6H, m), 6.80-7.20(6H, m), 7.29(1H, s)
3-エトキ シカルボ ニルプロ ピル	メチル アミノ	イソブ ロピル	3315 (NH) 1733 (C=O) 1655 (C=O)		1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.29(6H, d, J=6.1Hz), 1.88(2H, quint, J=7.3 Hz), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.51(1H, dd, J= 13.4, 7.2Hz), 2.73(1H, dd, J=13.4, 6.2Hz), 2.90-3.10(10H, m), 3.41(2H, t, J=8.3Hz), 4.00 -4.20(4H, m), 4.41(1H, sept, J=6.1Hz), 6.80- 7.00(4H, m), 7.01(1H, s), 7.05-7.15(1H, m), 7.28(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

[表15]

R	NR ¹ R ²	R ³	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 (α) _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
3-メチル シカルボ ニル	メチル アミノ	ブチル	3297 (NH) 1729 (C=O) 1652 (C=O)		0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 1.48(2H, sext, J=7.4Hz), 1.76(2H, quint, J=7.1Hz), 1.88(2H, quint, J=7.4Hz), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.51(1H, dd, J=13.4, 7.3Hz), 2.76(1H, dd, J=13.4, 5.9Hz), 2.90-3.10(10H, m), 3.41(2H, t, J=8.3Hz), 3.96(2H, t, J=6.6Hz), 4.05-4.20(4H, m), 6.80-6.95(4H, m), 7.02(1H, s), 7.15(1H, s), 7.29(1H, s)
3-メチル シカルボ ニル	メチル アミノ	2, 2- トリフ ルオロ エチル	3311 (NH) 1654 (C=O)	-12.9° (c=1.00, MeOH)	1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.75-1.90(2H, m), 2.52(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.71(1H, dd, J=13.5, 6.4Hz), 2.90-3.15(10H, m), 3.31(3H, s), 3.35-3.50(4H, m), 4.00-4.20(2H, m), 4.30(2H, q, J=8.4Hz), 6.85-7.30(6H, m), 7.32(1H, s)
ブチル	イソ プロ ピル アミノ	2, 2- トリフ ルオロ エチル	3445 (NH) 3290 (NH) 1666 (C=O) 1638 (C=O)	-11.2° (c=1.01, MeOH)	0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.15-1.25(6H, m), 1.65-1.75(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.5Hz), 2.56(1H, dd, J=13.4, 6.9Hz), 2.75(1H, dd, J=13.4, 6.5Hz), 2.90-3.10(5H, m), 4.00-4.25(5H, m), 4.33(2H, q, J=8.4Hz), 5.64(1H, br s), 6.85-7.15(6H, m)
ブチル	1- ジ ニ ル	2, 2- トリフ ルオロ エチル	3485 (NH) 1668 (C=O) 1631 (C=O)	-9.0° (c=1.11, MeOH)	0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.08(3H, d, J=6.2Hz), 1.65-2.00(6H, m), 2.38(2H, t, J=7.4Hz), 2.53(1H, dd, J=13.3, 7.0Hz), 2.75(1H, dd, J=13.3, 6.2Hz), 2.85-3.20(5H, m), 3.41(2H, br s), 3.58(2H, br s), 4.00-4.15(4H, m), 4.38(2H, q, J=8.4Hz), 6.85-7.10(6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0207】実施例 3

(R) - (-) - 1-アセチル-N-メチル-5-[2-
-[2-[2-(2, 2-トリフルオロエトキシ)
フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]-7-インドリ
ンカルボキサミド

(R) - (-) - 1-アセチル-5-[2-[N-*tert*-
ブトキシカルボニル-2-[2-(2, 2-
トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロ
ピル]-N-メチル-7-インドリンカルボキサミド
100 mg を塩化メチレン 1.7 ml に溶かし、トリフルオ
ロ酢酸 210 μl を加え室温で3時間反応させた。反応液
に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸
エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾
燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルよ
り再結晶し、融点132 ~ 133 °Cの(R) - (-) - 1-
アセチル-N-メチル-5-[2-[2-[2-(2, 50

2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルア
ミノ]プロピル]-7-インドリンカルボキサミド62 mg
を得た。

【0208】比旋光度: (α)_D²⁵ -15.5° (c=1.0
1, MeOH)

IR (KBr): νNH 3448, 3311 cm⁻¹

νC=O 1670, 1642 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

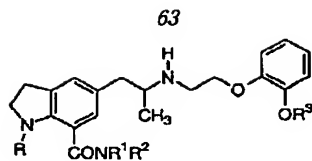
δ: 1.07(3H, d, J=6.2Hz), 2.20(3H, br s), 2.57(1H,
dd, J=13.5, 6.8Hz), 2.74(1H, dd, J=13.5, 6.6Hz),
2.85-3.15(8H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.32(2H, q, J=
8.4Hz), 5.79(1H, br s), 6.85-7.20(6H, m)

【0209】実施例 4

実施例3と同様にして表の化合物を製造した。

【0210】

【化46】



* 【0 2 1 1】
【表 1 6】

*

R	NR'R''	R'	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 (α) _D ²⁵	NMR (δ, CCl ₄)
ブチリル 注1)	カルボ キシメ チルア ミ	2,2,2- トリフ ロルオ ロル エチル	1658 (C=O)	-2.6° (c=0.98, MeOH)	注2) 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.10-1.30(3H, m), 1.50-1.70(2H, m), 2.32(3H, t, J=7.3Hz), 2.65-3.15(3H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.55-3.70(1H, m), 3.80-3.95(2H, m), 4.00 -4.40(6H, m), 6.85-7.10(5H, m), 7.35(1H, s)
プロピオ ニル	メチル アミ	2,2,2- トリフ ロルオ ロル エチル	8464 (NH) 3301 (NH) 1669 (C=O) 1643 (C=O)	-13.9° (c=1.02, MeOH)	1.07(3H, d, J=5.2Hz), 1.20(3H, t, J=7.4 Hz), 1.75(1H, br s), 2.45(2H, q, J=7.4 Hz), 2.56 (1H, dd, J=13.5, 6.9Hz), 2.75 (1H, dd, J=13.5, 6.5Hz), 2.85-3.15(8H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.32(2H, q, J=8.4Hz), 5.78(1H, br s), 7.85-7.20(6H, m)
バレリル	メチル アミ	2,2,2- トリフ ロルオ ロル エチル	3456 (NH) 3300 (NH) 1670 (C=O) 1643 (C=O)	-12.7° (c=1.04, MeOH)	0.92(3H, t, J=7.3Hz), 1.07(3H, d, J=6.2 Hz), 1.30-1.50(2H, m), 1.60-1.75(2H, m), 1.97(1H, br s), 2.42(2H, t, J=7.5Hz), 2.56(1H, dd, J=13.5, 6.9Hz), 2.75(1H, dd, J=13.5, 6.5Hz), 2.85-3.15(8H, m), 4.00- 4.20(4H, m), 4.32(2H, q, J=7.4Hz), 5.78 (1H, br s), 6.85-7.20(6H, m)

注1) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, II 塩
注2) CDCl_3 - D_2O 溶液中で測定

【0 2 1 2】

40 【表 17】

65

66

R	NR'R''	R'	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 (α) _D ²⁰	NMR (δ, CDCl ₃)
ヘキサノ イル	メチル アミノ	2,2,2- トリフ ルオロ エチル	3442 (NH) 3302 (NH) 1669 (C=O) 1642 (C=O)	-13.1° (c=1.00, MeOH)	0.90(3H, t, J=6.9Hz), 1.07(3H, d, J=6.2 Hz), 1.20-1.40(4H, m), 1.60-1.80(2H, m), 2.10(1H, br s), 2.41(2H, t, J=7.5Hz), 2.56(1H, dd, J=13.5, 6.9Hz), 2.76(1H, dd, J=13.5, 6.4Hz), 2.85-3.15(8H, m), 4.00- 4.20(4H, m), 4.32(2H, q, J=8.4Hz), 5.79 (1H, br s), 6.85-7.20(6H, m)
エトキシ カルボニ ルメチル	メチル アミノ	2,2,2- トリフ ルオロ エチル	3311 (NH) 1734 (C=O) 1638 (C=O)	-12.8° (c=1.02, MeOH)	1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.27(3H, t, J=7.1 Hz), 2.51(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.71 (1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.85-3.15(8H, m), 3.54(2H, t, J=8.4Hz), 3.86(2H, s), 4.05- 4.15(2H, m), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 4.32 (2H, q, J=8.4Hz), 6.75-7.10(6H, m), 7.24 (1H, s)
ブチリル	ジメチ ルアミ ノ	2,2,2- トリフ ルオロ エチル	1665 (C=O) 1638 (C=O)	-9.6° (c=1.00, MeOH)	0.95-1.10(6H, m), 1.65-1.80(2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.5Hz), 2.45-2.60(1H, m), 2.65- 3.30(12H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.33(2H, q, J=8.4Hz), 6.85-7.10(6H, m)
アセチル	ジメチ ルアミ ノ	2,2,2- トリフ ルオロ エチル	3475 (NH) 1667 (C=O) 1639 (C=O)	-9.3° (c=1.03, MeOH)	1.05(3H, d, J=6.1Hz), 1.56(1H, br s), 2.20(3H, s), 2.45-3.35(13H, m), 4.00- 4.20(4H, m), 4.32(2H, q, J=8.4Hz), 6.85- 7.10(6H, m)

【表18】

【0213】

R	NEt ⁺ R ⁺	R ⁺	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁵	NMR (δ, CDCl ₃)
プロピル ニル	ジメチ ルアミ ノ	2,2,2- トリフ ルオロ エチル	3478 (NH) 1669 (C=O) 1637 (C=O)	-11.5° (c=1.13, MeOH)	1.05(3H, d, J=6.2Hz), 1.20(3H, t, J=7.5 Hz), 1.66(1H, br s), 2.35-2.60(3H, m), 2.65-3.30 (2H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.32(2H, q, J=8.4Hz), 6.85-7.10(6H, m)
3-エ シカル ニル ビル	ジメチ ルアミ ノ	2,2,2- トリフ ルオロ エチル	3430 (NH) 1735 (C=O) 1637 (C=O)	-11.1° (c=1.00, MeOH)	1.05(3H, d, J=6.2Hz), 1.25(3H, t, J=7.2 Hz), 1.75-1.90(2H, m), 2.33(2H, t, J=7.5 Hz), 2.40-2.50(1H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.85-3.60(15H, m), 4.05-4.20(4H, m), 4.34(2H, q, J=8.4 Hz), 6.71(1H, s), 6.85- 7.10(5H, m)
ブチリル	メチル アミ ノ	2,2,2- トリフ ルオロ エチル	3449 (NH) 3318 (NH) 1663 (C=O) 1642 (C=O)	-14.8° (c=1.04, MeOH)	0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.06(3H, d, J=6.2 Hz), 1.60-1.80(3H, m), 2.41(2H, t, J=7.3 Hz), 2.55(1H, dd, J=13.5, 6.9Hz), 2.74 (1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.85-3.15(8H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.82(2H, q, J=8.4Hz), 5.79(1H, br s), 6.85-7.20(6H, m)
ブチリル	メチル アミ ノ	イソブ ロピル	3326 (NH) 1650 (C=O)		0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.05(3H, d, J=6.2 Hz), 1.30(6H, d, J=6.1Hz), 1.65-1.80(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.3Hz), 2.55(1H, dd, J= 13.5, 7.2Hz), 2.78(1H, dd, J=13.5, 8.1Hz), 2.95-3.10(8H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.43 (1H, sept, J=6.1Hz), 5.85(1H, br s), 6.85 -6.95(4H, m), 7.09(1H, s), 7.15(1H, br s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0214】実施例 5

(R) - (1) - N-メチル-1- (3-ヒドロキシプロピル) - 5- [2- [2- [2- (2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 7-インドリンカルボキサミド

(R) - (1) - 1- (3-ベンジロキシプロピル) - N-メチル-5- [2- [2- [2- (2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 7-インドリンカルボキサミド 238 mg をエタノール 2.6ml に溶かし、1N 塩酸 1.13 ml と10%パラジウム炭素 24 mg を加え水素雰囲気下室温で 3.5時間攪拌した。触媒をろ去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、融

点 118~122℃の (R) - (1) - N-メチル-1- (3-ヒドロキシプロピル) - 5- [2- [2- [2- (2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 7-インドリンカルボキサミド 149 mg を得た。

【0215】比旋光度: [α]_D²⁵ -14.3° (c=1.0, 3, MeOH)

IR (KBr): νNH 3431 cm⁻¹

νC=O 1638 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

δ: 1.08(3H, d, J=6.3Hz), 1.65-1.90(2H, m), 2.53(1H, dd, J=13.5, 6.5Hz), 2.65(1H, dd, J=13.5, 6.8Hz), 2.90-3.15(11H, m), 3.30-3.50(2H, m), 3.75(2H, t, J=5.5Hz), 4.05-4.20(2H, m), 4.25-4.35(2H, m), 6.54(1H, d, J=5.0Hz), 6.85-7.10(6H, m)

【0216】実施例 6

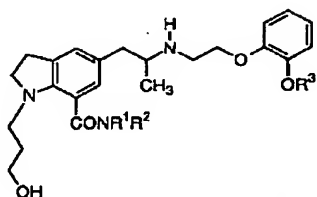
実施例 5 と同様にして表の化合物を製造した。

【0 2 1 7】

【化47】

[0 2 1 8]

【表 19】



NR'R'	R'	IR (cm ⁻¹)	比旋光度 [α] _D ²⁰	NMR (δ, CDCl ₃)
メチルアミノ	エチル	3304 (NH) 1631 (C=O)		1.08(3H, d, J=6.3Hz), 1.35(3H, t, J=7.0Hz), 1.77(2H, quint, J=5.6Hz), 2.56(1H, dd, J=13.6, 6.4 Hz), 2.67(1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.90- 3.20(10H, m), 3.25-3.45(3H, m), 3.75(2H, t, J= 5.7Hz), 3.95-4.20(4H, m), 6.57(1H, br s), 6.80-7.00(5H, m), 7.04(1H, s)
メチルアミノ	イソプロピル	3394 (NH) 1637 (C=O)		1.10(3H, d, J=6.3Hz), 1.26(6H, d, J=6.1Hz), 1.70-1.85(2H, m), 2.58(1H, dd, J=13.6, 6.3Hz), 2.68(1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.85-3.10(8H, m), 3.12(2H, t, J=6.5Hz), 3.38(2H, t, J=8.5Hz), 3.75(2H, t, J=5.6Hz), 4.00-4.20(2H, m), 4.40 (1H, sept, J=6.1Hz), 6.65-6.75(1H, m), 6.80- 6.95(4H, m), 6.97(1H, s), 7.03(1H, s)
メチルアミノ	ブチル	3330 (NH) 1638 (C=O)		0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.08(3H, d, J=6.3Hz), 1.44(2H, sext, J=7.4Hz), 1.65-1.85(4H, m), 2.56(1H, dd, J=13.6, 6.5Hz), 2.68(1H, dd, J= 13.6, 6.4Hz), 2.80-3.20(10H, m), 3.39(2H, t, J=8.3Hz), 3.75(2H, t, J=5.4Hz), 3.94(2H, t, J= 6.6Hz), 4.00-4.20(2H, m), 6.60-6.65(1H, m), 6.80-7.10(6H, m)
ジメチルアミノ	2,2,2-トリ フルオロエ チル	3416 (NH) 1618 (C=O)	-12.6° (c=1.01, MeOH)	1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.70-1.80(2H, m), 2.47 (1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.67(1H, dd, J=13.5, 6.2Hz), 2.85-3.80(18H, m), 4.05-4.20(2H, m), 4.33(2H, q, J=8.4Hz), 6.59(1H, s), 6.85-7.10 (5H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

フロントページの続き

(72) 発明者 小澤 基裕

長野県松本市大字芳川平田271-1番地
こまのいえA201号

(72)発明者 矢崎 敏和

長野県南安曇郡穂高町有明5944-95

(37)

特開平 7-330725

(72)発明者 山岸 良一

長野県松本市大字島内5003番地 フレグラ
ンス希望A-101号